EEN ONDERZOEK NAAR HET ANEURINEPYROPHOSPHAAT-GEHALTE VAN HET BLOED BIJ EEN AANTAL ZIEKTETOESTANDEN

DOOR

G. J. OOSTERHUIS

Lane Medical Library

1945
SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERSMAATSCHAPPIJ AMSTERDAM N.V.

EEN ONDERZOEK NAAR HET ANEURINEPYROPHOSPHAAT-GEHALTE VAN HET BLOED BIJ EEN AANTAL ZIEKTETOESTANDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154810_0009

EEN ONDERZOEK NAAR HET ANEURINEPYROPHOSPHAAT-GEHALTE VAN HET BLOED BIJ EEN AANTAL ZIEKTETOESTANDEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. M. W. WOERDEMAN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT

OP VRIJDAG 5 OCTOBER 1945
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

GERRIT JAN OOSTERHUIS

GEBOREN TE KEBOEMEN

1945

SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERSMAATSCHAPPIJ AMSTERDAM N.V.

Promotor: Prof. Dr. B. C. P. Jansen

AAN MIJN VROUW,
MIJN TROUWE MEDEWERKSTER

INHOUD

HOOFDSTUK I. Inleiding, methode, werkplan 9

HOOFDSTUK II. Normale waarden 17

HOOFDSTUK III. Veranderingen van het A.P.P. gehalte in verband met het aantal erythrocyten 21

HOOFDSTUK IV. De invloed van onvoldoenden toevoer van aneurine op het A.P.P. gehalte van het bloed 24

HOOFDSTUK V. De invloed van extra aneurine-toediening op het A.P.P. gehalte van het bloed 34

HOOFDSTUK VI. Infectieziekten 50

Slotbeschouwing 56

Summary 58

Literatuurlijst 60

Hoe groot zijn Uwe werken, o HEERE!
Gij hebt ze alle met wijsheid gemaakt;
het aardrijk is vol van Uwe goederen.

Psalm 104 : 24.

HOOFDSTUK I

INLEIDING, METHODE, WERKPLAN

Als inleiding op de bespreking van de resultaten, verkregen met een nieuwe methode ter bepaling van het aneurinepyrophosphaatgehalte in het bloed, uitgewerkt door WESTENBRINK, Mej. STEYN PARVÉ, VAN DEN BROEK en VAN DER LINDEN (1, 2), mogen hier enkele hoofdmomenten uit de geschiedenis van het aneurine volgen.

In 1926 is dit vitamine door JANSEN en DONATH geïsoleerd uit rijstzemelen en 10 jaar later gelukte het WILLIAMS de structuurformule vast te stellen en de synthese tot stand te brengen. Vooral in aansluiting hieraan heeft de klinische toepassing van het aneurine een groote vlucht genomen.

Vóórdat men zoover was, had de vraag naar den invloed van het aneurine op de stofwisseling al sterk de aandacht getrokken. Men had al aangetoond, dat de samenstelling van het diëet invloed heeft op het optreden van de ziekteverschijnselen bij ratten en duiven: in dien zin, dat bij een vermindering van de hoeveelheid koolhydraten in het voedsel het karakteristieke beeld van de aneurinedeficientie pas later ontstaat, dan bij veel koolhydraten in het diëet (zie WESTENBRINK (3).

Parallel hiermee ontwikkelde zich de opvatting, dat in aneurinearme weefsels, de weefselademhaling verminderd zou zijn. Deze proeven van verschillende auteurs konden den toets der kritiek (4) niet doorstaan en brachten dus geen beslissing aangaande de vraag naar het verband van stofwisseling en aneurinehuishouding.

De oplossing van deze kwestie werd gebracht door PETERS, die samen met GRAVILESCU in 1931 (5) het z.g. *Catatoruline-effect* waarnam. PETERS nam ademhalingsproeven met hersenweefsel van duiven, die duidelijk verschijnselen vertoonden van aneurinegebrek. De aandacht was speciaal op de hersenen gevallen, door het beeld van den acuten vorm van de aneurinedeficientie bij duiven: daarbij worden nl. naast een opisthotonus ook vaak convulsies gezien. Dit beeld kan men snel verbeteren door het toedienen van aneurinehoudend voedsel. Bij oudere proeven had PETERS al een ophooping van melkzuur in bepaalde deelen van de aneurine-

deficientie-duivenhersenen kunnen aantoonen en wel vooral in de optische centra en de groote hersenen, niet in het cerebellum.

De proeven werden nu zóó genomen, dat men glucose aan de weefselbrij toevoegde en dan het zuurstofverbruik naging. Het bleek, dat na toevoeging van een aneurinehoudend preparaat het zuurstofverbruik sterk toenam. Nog duidelijker was dit het geval bij hersenbrij met lactaat en het allerfraaist met pyruvaat (zout van pyrodruivenzuur), terwijl weer alleen die bepaalde deelen der hersenen dit verschijnsel vertoonden, die ook te veel melkzuur bevatten. Op grond van dit effect, door PETERS *catatoruline-effect* genoemd, meende men reeds aan het aneurine een fermentatieve werking te moeten toeschrijven. Dit kwam pas heelemaal duidelijk naar voren, toen door LOHMAN en SCHUSTER (6) was vastgesteld, dat de *co-carboxylase* uit gist, d.w.z. de afgesplitste prosthetische groep van het ferment uit de gist, dat de anoxydatieve afsplitsing van CO_2 uit pyrodruivenzuur bewerkt, bestond uit de pyrophosphorzure ester van het aneurine: het a n e u r i n e p y r o p h o s p h a a t, in het vervolg aan te duiden als **A.P.P.**

Verder onderzoek bracht aan het licht, dat ook bij dierlijke organismen het A.P.P. de vorm is, waarin het aneurine overwegend voorkomt, zie OCHOA en PETERS (7) en WESTENBRINK en GOUDSMIT (8), en dus waarschijnlijk eveneens, naar analogie met de gist, als prosthetische groep van een ferment.

Dit ferment heeft eveneens betrekking op het pyrodruivenzuur, maar heeft vooral met de oxydatieve omzetting te maken en kan daarom *pyruvodehydrogenase* genoemd worden.

De bepalingen, die ik volgens de manometrische methode heb verricht, hebben uitsluitend betrekking op het A.P.P.. Het A.P.P. is n.l. ook bij menschen en dieren de physiologisch belangwekkendste vorm van het aneurine:

1. op grond van het hooge gehalte t.o.v. het vrije aneurine,
2. naar analogie van de gist.

Bovendien kan men het A.P.P. veel nauwkeuriger bepalen dan het aneurine. Het A.P.P. komt steeds gebonden aan eiwit in het lichaam voor, want als het daarvan vrijgemaakt wordt, wordt het spoedig afgebroken door de overal in het lichaam aanwezige phosphatase en wel tot aneurine en phosphorzuur (9).

Wat de stofwisseling van het vrije aneurine betreft, zijn de volgende feiten nog vermeldenswaard.

Het vrije aneurine, dat in het lichaam voorkomt, kan zijn: opgenomen uit het voedsel of ontstaan uit A.P.P.

Verder kan het vrije aneurine op verschillende manieren uit het lichaam verdwijnen n.l.:

1. door synthese tot A.P.P. Deze synthese vindt zoo plaats, dat het tegelijk ook aan eiwit gebonden wordt, waar het dan niet door de phosphatasen kan worden ontleed;
2. door uitscheiding van de nier;
3. door afbraak. Hoe dit laatste gebeurt, is niet bekend, maar men kan, als men de balans opmaakt van de aneurinestofwisseling, een zeer groot deel niet terugvinden in de urine of in het lichaam en dat moet dus wel afgebroken zijn. De onbekendheid op dit punt maakt juist de belastingsproeven met aneurine, waarbij de uitscheiding in de urine wordt nagegaan, onzeker om te dienen als deficientietest (2).

Men kan zich voorstellen, dat langs verschillende wegen een verlaging van het A.P.P.gehalte van het lichaam tot stand komt:

1. Door een verminderden toevoer van aneurine. Het aneurine moet uit het voedsel worden opgenomen, dus daarom zal een vermindering van den toevoer zich vroeger of later manifesteeren in een daling van het A.P.P.gehalte van het lichaam, aangezien steeds, ook bij een tekort in den aanvoer, aneurine door de nier wordt uitgescheiden, zij het dan in zeer geringe mate, en dan bovendien waarschijnlijk toch ook nog wel aneurine zal worden afgebroken.

   Deze verminderde toevoer behoeft niet alleen een gevolg te zijn van een te laag gehalte aan aneurine van het voedsel, maar kan ook berusten op een te gronde gaan van het aneurine in den darm of op een slechte resorptie; dit laatste hetzij door ziekte van den darmwand, hetzij door te snelle passage.
2. Door verhoogde afbraak. Hierover is uit den aard der zaak heel weinig bekend, maar men heeft wel de veronderstelling gemaakt, dat b.v. de hyperthyreoïdie gepaard zou kunnen gaan met een verhoogde afbraak van het aneurine door de meer intensieve stofwisseling. Men zou dan naar analogie met het ascorbinezuur ook zooiets bij ziekten, die met koorts gepaard gaan, kunnen veronderstellen.
3. Door het onvermogen van het lichaam om het gepostuleerde A.P.P. eiwitcomplex te vormen. Dit is eveneens een theoretische veronderstelling.

Bepalingen van het aneurinegehalte van het bloed zijn al op andere wijze verricht, dan de in dit proefschrift gebezigde. Volgens deze worden echter het vrije aneurine en het A.P.P. tezamen bepaald, men spreekt dan van het z.g. totale aneurinegehalte.

De meeste toepassing hebben gevonden:

1. **De thiochroommethode.** Men moet daarbij wel een aantal feiten in het oog houden. Om te beginnen moet het A.P.P. daarbij omgezet worden in vrij aneurine, dit wordt gedaan door phosphatase toe te voegen, nadat het A.P.P. vrijgemaakt is van eiwit. Verder is deze methode niet zoo gevoelig als met het oog op de kleine hoeveelheid aneurine, die het bloed bevat, wenschelijk zou zijn en wil men dan ook eenigermate betrouwbare uitkomsten krijgen, dan moet een zeer groote hoeveelheid bloed worden gebruikt; DE JONG geeft aan een hoeveelheid van 20 cc. (10). De meeste auteurs gebruiken veel te weinig bloed en ook is hun methode om de fluorescentie van het thiochroom te meten dikwijls niet nauwkeurig genoeg (1).

2. **De phycomycesmethode.** Deze methode berust op de eigenschap van het aneurine en sommige van zijn derivaten, o.a. ook A.P.P. om den groei van een bepaalde schimmelsoort, de *Phycomyces Blakesleeanus*, in hooge mate te bevorderen. Dit gaat zoover, dat men met behulp van de groeisnelheid van de schimmel het gehalte van den voedingsbodem aan aneurine kan vaststellen. Deze methode heeft het bezwaar, dat ook brokstukken van het aneurine, zooals b.v. de pyrimidinehelft van het molecule, dezelfde eigenschap bezitten. Nu is dit niet, althans niet naar alle waarschijnlijkheid, een bezwaar, waardoor de methode erg onbetrouwbaar wordt, want het gehalte van het bloed aan pyrimidine-lichamen is waarschijnlijk van weinig beteekenis (1).

   Het eerst werd deze methode op bloed toegepast door MEIKLEJOHN (11) in het laboratorium van PETERS, zij werd naderhand door SINCLAIR (12) verder uitgewerkt. Verschillende klinici hebben haar al bij een aantal ziektetoestanden gebruikt, o.a. ODIN en LEHMANN (13), ROWLAND en WILKINSON (14) en onze landgenooten Mevr. WESTENBURG en VAN VEEN, deden met behulp van haar onderzoekingen in Nederlandsch Oost Indië (13). Naar de resultaten van bovengenoemde auteurs zal nogal eens verwezen worden in de volgende hoofdstukken. Wat betreft de vergelijkbaarheid van onze resultaten met de hunne kan nog opgemerkt worden, dat dit in het algemeen wel toelaatbaar is, in verband met het zeer lage gehalte van het bloed aan vrij aneurine onder normale omstandigheden. Alleen bij belastingsproeven zal er een duidelijk verschil kunnen voorkomen, omdat er dan een tijdelijke sterke verhooging van het vrije aneurine te verwachten valt. Om het effect van aneurine-

toediening vast te stellen, zal aan de bepaling van uitsluitend A.P.P. de voorkeur gegeven moeten worden.

Het A.P.P.gehalte van het bloed is zeer laag in vergelijking met dat van de andere organen, vooral de parenchymateuze. De kans lijkt dus grooter, dat een aneurinetekort kan worden vastgesteld door een A.P.P. bepaling in één der laatste organen dan in het bloed. Daar wij echter bij den mensch wel op bloed zijn aangewezen, komt de vraag aan de orde of het A.P.P.gehalte van het bloed wel een getrouwe afspiegeling is van de aneurinevoorziening. Deze vraag zal tot op zekere hoogte bevestigend beantwoord moeten worden, wil de methode om met behulp van A.P.P. bepalingen in bloed A.P.P.tekorten van het lichaam vast te stellen, op den duur van waarde blijken.

Methodiek.

De manometrische methode ter bepaling van het A.P.P. berust op het volgende:

Zooals wij reeds hebben gezien komt in de gist het enzyme carboxylase voor, dat pyrodruivenzuur splitst in aceetaldehyde en CO_2. Dit enzyme kan dus bepaald worden door de spanning van het ontwikkelde CO_2, te meten met behulp van een manometer. Behandelt men bij kamertemperatuur, gedroogde gist met een alkalische oplossing, dan kan men het A.P.P. verwijderen, waardoor de gist inactief wordt tegenover pyrodruivenzuur. Voegt men nu onder bepaalde omstandigheden weer A.P.P. toe, dan keert de activiteit terug.

Door nu de activiteit te meten vinden wij de hoeveelheid A.P.P., die is toegevoegd.

Deze methode wordt in het algemeen zoo uitgevoerd, dat in een, met een manometer verbonden reactievat, de alkalisch uitgewasschen gist, de A.P.P. oplossing en het pyrodruivenzuur worden samengebracht en de CO_2 ontwikkeling onmiddellijk op den manometer wordt afgelezen.

Deze methode, die voor zuivere oplossingen van A.P.P. en de hooge concentraties in extracten uit bepaalde dierlijke organen al betrekkelijk spoedig tot betrouwbare resultaten voerde, behoefde bij de toepassing op bloed, waarin het A.P.P. gehalte niet meer is dan ongeveer 10 γ %, een zekere verfijning, die door Westenbrink, Mej. Steyn Parvé, van der Linden en van den Broek werd beschreven (1, 2).

De belangrijkste verbetering is wel de splitsing, die zij hebben toegepast tusschen de synthese van de carboxylase en de ontleding van het pyrodruivenzuur in aceetaldehyde en CO_2. Nadat in een willekeurige reactiekolf de alkalisch uitgewasschen gist gereageerd heeft met het toegevoegde

A.P.P., waardoor dit laatste weer aan gistdeeltjes gebonden wordt, wordt de gist afgecentrifugeerd en weer gesuspendeerd in een zoo klein mogelijk volume vloeistof. Het zal zonder meer duidelijk zijn, dat hierdoor een sterke concentratie van het A.P.P. bereikt kan worden.

De tweede phase van het proces, bestaande uit de ontleding van het pyrodruivenzuur, laat men in het, aan den manometer van WARBURG verbonden reactievat verloopen, door hierin de gistsuspensie en het pyrodruivenzuur samen te brengen.

Het volgende voorschrift werd gevolgd: 2 cm^3 bloed (oxalaatbloed, soms citraatbloed) wordt gevoegd bij 2 cm^3 0,28 N. HCl in een centrifugebuisje. Door verwarming in een waterbad van 100° gedurende $1^1/_4$ minuut wordt nu onder voortdurend roeren het A.P.P. vrijgemaakt. Onmiddellijk daarna wordt $^1/_2$ cm^3 6,5 % KOH toegevoegd. Men roert dit flink, totdat een homogene massa gevormd is van de eiwitten, die bij de p_H, die dan in het mengsel heerscht, uitvlokken. Nog warm gaan de buisjes in een centrifuge en men verkrijgt een heldere vloeistoflaag van ruim 2 cm^3, waarin het A.P.P., met op den bodem de koek van de uitgevlokte eiwitten. Dit z.g. extract is gedurende enkele dagen houdbaar in de ijskast. Men voegt er dan een druppeltje toluol bij om bederf te weren en sluit het buisje goed af met een kurk.

Vervolgens pipetteert men in een serie ERLENMEYERkolfjes van 50 cm^3 2 cm^3 van de extracten en van bekende A.P.P. oplossingen. Hier voegt men nu 2 cm^3 van een suspensie van alkalisch uitgewasschen gist aan toe. Deze gist is door die bewerking bevrijd van A.P.P. en bevat nog de apocarboxylase. Om nu de resynthese met het A.P.P. uit het bloed of de bekende oplossingen te doen plaats vinden, is een p_H van 6,8 en een temperatuur van 27° gewenscht. De gistsuspensie is op deze p_H gebracht en de p_H van de extracten ligt ook ongeveer op hetzelfde niveau. Men kan dus de mengsels eenvoudig 15 minuten in een thermostaat van 27° laten schudden.

De gistsuspensie wordt als volgt bereid: 1 gram gedroogde biergist wordt in 20 cm^3 gedestilleerd water gesuspendeerd. Men voegt daar nu 20 cm^3 1/5 mol. Na_2HPO_4 buffer bij, die op een p_H10 is gebracht door het toevoegen van enkele druppels sterke loog. Het mengsel krijgt nu een p_H van 8,6. Na het 5 minuten bij kamertemperatuur onder af en toe oproeren te hebben laten staan, gaat men de gist afcentrifugeeren en vervolgens met gedestilleerd water 3 × uitwasschen. Dit moet snel gebeuren, omdat de p_H nu terugloopt tot ongeveer 7 en dan de restjes A.P.P. in de gist zich opnieuw met de apocarboxylase zouden kunnen gaan verbinden. Het resultaat zou dan zijn, dat men een hooge blanco waarde verkreeg. Heeft men de gist tenslotte uitgewasschen, dan voegt men er 1 cm^3 0,1 mol. $MgSO_4$ en 0,2 cm^3 aneurine-oplossing van 1 mg per cm^3 aan toe en brengt het heele mengsel met 0,1 mol. phosphaatbuffer p_H 6,8 op 10 cm^3. Het toevoegen van de $MgSO_4$ oplossing is noodig voor de resynthese. Men stelt zich nl. voor, dat het magnesium als traît d'union bij de binding tusschen eiwit en A.P.P. dienst doet.

Mangaan kan dezelfde functie vervullen, terwijl andere ionen, b.v. calcium het tot stand komen van de resynthese ongunstig kunnen beïnvloeden. Dit zijn nog ongepubliceerde

proeven, die in verband met ons onderzoek verricht werden. De vraag deed zich nl. opnieuw voor, of het verschil maakt, of men werkt met oxalaat-, citraat- of gedefibrineerd bloed. Het bleek bij zorgvuldige proeven, dat oxalaat- of citraatbloed steeds een iets hoogere waarde opleverde, indien men de gistsuspensie in plaats van met gedestilleerd water met gewoon leidingwater uitwaschte. Toen bleek, dat de calciumzouten in het leidingwater hiervan de oorzaak waren.

Voorloopig was dus het belangrijke resultaat van dit werk, dat men oxalaatbloed kan gebruiken, maar dat men dan de gist met calciumvrij water moet uitwasschen.

De toevoeging van de aneurineoplossing aan de gewasschen gist heeft weer een andere bedoeling. In de gistcellen bevinden zich nl. in groote hoeveelheden phosphatasen, die het vermogen hebben om het A.P.P. te splitsen in aneurine en phosphorzuur. Deze splitsing vindt plaats, nadat het A.P.P. aan de phosphatase is geadsorbeerd en kan voorkomen worden door aneurine, dat nl. ook aan de phosphatasedeeltjes geadsorbeerd wordt, zoodat de phosphatase dan niet meer in staat is het A.P.P. te adsorbeeren en vervolgens te splitsen.

Zooals reeds gezegd, wordt nu 2 cm³ van de op deze wijze bereide gistcellensuspensie met de A.P.P. oplossingen en de extracten in een reeks ERLENMEYERkolfjes 15 minuten bij 27° geschud. Hierna wordt gecentrifugeerd en wordt aan de afgeslingerde gist toegevoegd 1,5 cm³ 0,1 mol. acetaatbuffer p_H 5,6, de optimale p_H voor de pyrodruivenzuur-ontleding. Na suspendeeren neemt men 1,5 cm³ en doet die in het hoofdvaatje van de WARBURGkolfjes, terwijl van te voren 0,2 cm³ natrium-pyruvaatoplossing (5 mg pyrodruivenzuur) in het zijvaatje gedaan is. De kolfjes worden aan de manometers bevestigd en in het waterbad van 27,5° C. gehangen. Nadat het temperatuurevenwicht bereikt is, wordt het pyruvaat door kiepen van het kolfje bij de gistsuspensie gevoegd en de CO_2 ontwikkeling vervolgd, door om de 10 minuten de manometers af te lezen. Men zet de CO_2 hoeveelheden, gevonden na 10—20 en 30 minuten, in een curve uit en leest daaruit de tijd af, die voor de ontwikkeling van een bepaalde hoeveelheid CO_2 noodig is geweest. Men zet dan vervolgens de z.g. 1/t-A.P.P. curve uit, waarin de waarde van de bekende oplossingen en de waarde van de blanco, de vaste punten zijn. Deze liggen gewoonlijk ten naaste bij op een rechte lijn en door interpoleeren vindt men de gehalten van de bekende oplossingen.

Verloop van het onderzoek.

Het ligt voor de hand, dat men, om de waarde van deze methode voor het vaststellen van aneurinedeficienties na te gaan, het liefst onderzoekingen zou gaan doen bij lijders aan de klassieke beri-beri. Het zeer zeldzame voorkomen van deze ziekte in ons land maakt het moeilijk om dit te doen en daarom komen hier verschillende andere ziekten ter sprake, die hetzij met beri-beri symptomen gemeen hebben, hetzij door hun karakter of behandeling tot een verminderde opneming van aneurine aanleiding geven. Een korte uiteenzetting van den gang van zaken is hier wellicht op haar plaats om den lezer de wellicht ietwat willekeurige verdeeling en keuze van het materiaal aannemelijk te maken.

De eerste patient, die in dit verband werd onderzocht, was een lijder aan de ziekte van ADDISON. Het bleek nu, dat deze man een duidelijk verlaagd A.P.P. gehalte van zijn bloed had en dat was de aanleiding om in deze richting nog eens verder te zoeken.

In denzelfden tijd werden wij in het ST. ELISABETH'S GASTHUIS te Haarlem als het ware overstroomd met diphtheriepatienten en het gevoel van machteloosheid, dat den medicus bekruipt, die aan het ziekbed van de lijders aan deze infectieziekte, in haar ernstigsten vorm, de maligne diphtherie, staat, maakt, dat men in alle mogelijke richtingen naar behandeling gaat zoeken. Zoo kwamen wij, via het *Addisonisme*, dat bij deze menschen wel beschreven wordt, en de typische combinatie van hartspieraandoening en zenuwverlamming, op het idee, dat het aneurine wel eens een rol zou kunnen spelen. Dit idee was al eerder geopperd; dat was mij echter niet bekend. Wij hebben toen gevraagd, of Dr. WESTENBRINK het bloed van deze patienten voor ons wilde nazien en het bleek aanvankelijk, dat in een aantal gevallen het A.P.P. gehalte duidelijk verlaagd was. Hierdoor kreeg het onderzoek een buitengewone belangstelling en is toen ook grootscheeps opgezet. De uitkomsten gingen op den duur echter steeds meer op normale waarden lijken en ook leek het wel op een bepaald oogenblik, dat onze methode om het A.P.P. gehalte te bepalen faalde. Dit heeft weer tot een serie contrôleproeven, voornamelijk door Dr. WESTENBRINK zelf uitgevoerd, aanleiding gegeven, waarbij o.a. het effect van het calcium werd ontdekt en als gevolg waarvan wij nu meer vertrouwen in de methode hebben dan ooit te voren.

De buitengewoon lage uitkomsten, die in het begin van het onderzoek bij de diphtheriepatienten verkregen werden, kunnen echter niet veroorzaakt zijn, doordat toen nog geen rekening gehouden werd met het calciumeffect, want door onbekendheid hiermee, kunnen de uitkomsten voor bloed alleen maar te hoog uitvallen. Wij moeten daarom wel aannemen, dat deze aanvankelijke indruk van een sterk verlaagd A.P.P. gehalte van het bloed bij diphtherie veroorzaakt is door een toevallige ophooping van bloedmonsters met zeer lage waarden.

Nadat ik mij aldus geruimen tijd met de bestudeering van de diphtherie bezig had gehouden, heb ik daarna een tijdlang normale menschen en allerlei ziektetoestanden, waarbij een verlaging vermoed werd, o.a. lijders aan pylorusstenose, bekeken. Vervolgens werden bij een aantal menschen belastingsproeven gedaan in de hoop zoodoende een betrouwbaarder criterium voor de aneurinedeficientie te vinden, dan uitsluitend de A.P.P. bepaling in het bloed.

HOOFDSTUK II

NORMALE WAARDEN

De vraag naar de normale waarden van het A.P.P. gehalte van het bloed laat zich in een aantal onderdeelen splitsen:

1. Het gemiddelde gehalte bij een groot aantal oogenschijnlijk gezonde menschen.
2. De schommelingen, die bij normale individuen zonder ingrijpende dieetrestricties optreden.
3. De grens van het normale t.o.v. de te lage waarden.
4. De waarden, die bij optimaal gevoede personen, die absoluut gezond zijn, worden aangetroffen. Deze vraag laat ik bij mijn onderzoek buiten beschouwing; zij vergt voor haar oplossing zoowel gunstiger tijdsomstandigheden als een beter begrip van wat optimale voeding is.
5. De invloed, die een extra aneurinetoevoer heeft op het A.P.P. gehalte. Deze kwestie komt in hoofdstuk V aan de orde.

Aan de beantwoording van al deze vragen dient de discussie van de nauwkeurigheid van de methode vooraf te gaan. Daar dit echter geen medische kwestie is, heb ik mij geheel naar de ontwerpers van de methode gericht, die na een uitgebreid onderzoek tot de conclusie gekomen zijn, dat zij uitkomsten geeft tot op 1 γ % nauwkeurig.

TABEL I

Uitkomsten van aneurine- en A.P.P. bepalingen in bloed van verschillende auteurs bij normale menschen

Auteur	Methode	Totale aneurine in γ per 100 cm³	A. P. P. in γ per 100 cm³
Sinclair (12).	phycomyces	5,5—10,5	—
Lehmann en Nielsen (19) . . .	phycomyces	7,0—13,0	—
Rowland en Wilkinson (14) .	phycomyces	hooger dan 6,0	—
Mevr. Westenburg en van Veen (15)	phycomyces	hooger dan 6,0	—
de Jong (10).	thochroom	3,0—7,0	—
Westenbrink c.s. (1)	manometrische	—	9,0—13,5
Goodhart en Sinclair (20) . . .	manometrische	—	5,0—9,1
Schrijver	manometrische	—	6,0—12,7

Allereerst zal ik nog stilstaan bij de waarden, die andere onderzoekers bij normale personen hebben gevonden. In tabel I worden de verschillende uitkomsten met elkaar vergeleken. Het valt dan op, dat de waarden van DE JONG, (10) die een zoo nauwkeurig mogelijke wijze van werken met behulp van de thiochroommethode heeft gevolgd, toch wel belangrijk lager liggen dan die van de andere onderzoekers. Andere onderzoekers, die ook de thiochroommethode toepasten, werden in de tabel niet vermeld, daar hun wijze van werken mij te onbetrouwbaar leek. Zoo geeft WIDENBAUER (16) als de normale waarde van A.P.P. in serum 7,5 γ % op, terwijl wij weten, dat in serum heelemaal geen A.P.P. voorkomt en MOLNÁR en HORANY (17) als de normale totaalaneurinewaarde voor bloed 19,9 γ % opgeven, terwijl RITSERT (18), wiens methode door hen gebruikt zou zijn, zelf een gemiddelde van 6,0 γ % opgeeft.

De uitkomsten, met behulp van de phycomycesmethode verkregen, stemmen zoowel met elkaar als met de mijne behoorlijk overeén. Wat mijn eigen materiaal betreft, waarvan de resultaten in tabel II en tabel III verzameld zijn, kan nog het volgende als toelichting dienen:

TABEL II

Uitkomsten van A.P.P. bepalingen in bloed bij personen, die wat de aneurine voorziening betreft als normaal beschouwd mogen worden

Nummer	Bijzonderheden	γ A.P.P. p. 100 cm³	Nummer	Bijzonderheden	γ A.P.P. per 100/cm³
1	fractuur	9,5	22	donor	10,3
2	fractuur	7,7	23	donor	7,0
3	donor	7,7	24	donor	8,6
4	donor	12,1	25	donor	8,1
5	donor	9,7	26	donor	7,0
6	fractuur	9,5	27	donor	7,0
7	fractuur	12,7	28	donor	7,6
8	fractuur	7,3	29	donor	9,7
9	hernia	8,2	30	donor	8,6
10	hernia	9,1	31	donor	8,6
11	hernia	8,5	32	donor	8,6
12	donor	9,2	33	donor	6,5
13	donor	6,5	34	donor	6,0
14	donor	7,2	35	donor	7,0
15	donor	9,1	36	donor	8,1
16	donor	9,1	37	donor	6,5
17	donor	6,7	38	schoolkind	9,8
18	donor	8,6	39	schoolkind	10,8
19	donor	8,6	40	schoolkind	8,3
20	donor	8,6	41	schoolkind	8,8
21	donor	9,7			

De 41 personen van tabel II werden slechts 1 × onderzocht, de hoogste waarde is 12,7 γ %, de laagste 6,0 γ %. Het gemiddelde is 8,5 γ %.

Zij, die als donor vermeld staan, kwamen op één of andere manier in verband met een bloedtransfusie of als lid van den bloedtransfusiedienst bij de keuring, toch voor een venapunctie in aanmerking en leverden als zoodanig een fraai materiaal op.

Verder zijn er een viertal schoolkinderen in deze tabel opgenomen. Zij werden door een collega ten plattelande voor ons geprikt. En tenslotte werden een aantal „gezonde patienten" uit het St. Elisabeth's Gasthuis onderzocht.

TABEL III

Schommelingen in het A.P.P. gehalte van het bloed (γ %) van normale personen

Datum	1e proefpersoon	2e proefpersoon	3e proefpersoon	4e proefpersoon	5e proefpersoon	6e proefpersoon
15/II	7,9	—	—	—	—	—
16/II	10,1	—	—	—	—	—
18/II	6,8	—	—	—	—	—
21/II	7,9	—	—	—	—	—
25/II	9,6	—	—	—	—	—
3/III	10,7	7,9	9,6	9,0	6,7	—
7/III	9,5	7,2	7,7	8,1	7,9	—
13/III	10,2	9,1	8,2	9,9	—	—
20/III	8,3	6,8	7,4	9,0	—	—
23/III	8,4	—	—	—	—	—
27/III	—	7,9	8,0	8,8	—	—
4/V	—	—	—	—	8,0	—
11/V	—	—	—	—	7,2	—
15/V	—	—	—	—	9,3	—
22/V	—	—	—	-	9,9	9,3
27/V	—	—	—	—	—	9,8
1/VI	—	—	—	—	—	12,2
5/VI	—	—	—	—	6,9	—
7/VI	—	—	—	—	7,3	—
12/VI	—	—	—	—	9,0	—
14/VI	—	—	—	—	8,4	9,0
19/VI	—	—	—	—	—	9,9
7/VII	—	—	—	—	—	8,4
22/VII	—	—	—	—	—	8,3

Tabel III geeft een aantal waarden, betreffende een zestal gezonde vrijwilligers, die zich herhaaldelijk voor het onderzoek beschikbaar hebben gesteld. In het geheel werden 42 van dergelijke bepalingen verricht. De hoogste waarde was 12,2 γ % bij No. 6; het gemiddelde bij No. 6 is 9,5 γ %; de laagste waarde is 6,7 γ % bij No. 5, die als gemiddelde 7,7 γ % heeft. Het gemiddelde van alle getallen van tabel III is 8,4 γ %, dat klopt dus heel fraai met het gemiddelde van 8,5 γ % van tabel II, terwijl de waarden toch op een heel andere wijze verzameld zijn. Ook de uiterste waarden van tabel II en tabel III liggen niet ver van elkaar.

De laagste waarde van tabel II is 6,0 γ % en van tabel III 6,7 γ %. De hoogste waarde van tabel II is 12,7 γ % en van tabel III 12,0 γ %. Het hoogste individueele gemiddelde van Tabel III heeft No. 1 met 9,5 γ %, het laagste No. 5 met 7,7 γ %.

Het gemiddelde van de individueele gemiddelden van Tabel III is 8,3 γ %.

Sinclair en Goodhart (20), de eersten, die een manometrische A.P.P. bepaling in het bloed hebben verricht, vonden ook dergelijke schommelingen bij normale individuen op verschillende tijdstippen. Westenbrink c.s. (1) hebben gemeend deze schommelingen voornamelijk aan onvolmaaktheden van de door hen gebezigde methode toe te moeten schrijven. Nu blijkt echter, dat ook de methode, zooals die door Westenbrink c.s. werd verbeterd, wel degelijk heel behoorlijke schommelingen in het A.P.P. gehalte bij normale personen demonstreert en wel tot 4 γ % Hiermee wil ik niets afdoen van de critiek door Westenbrink c.s. op de methode van Goodhart en Sinclair uitgebracht. Deze critiek was trouwens niet op de uitkomsten, maar op de methode zelf gebaseerd.

Het feit, dat men bij herhaalde bepalingen bij één en denzelfden persoon schommelingen kan waarnemen, die belangrijk grooter zijn dan de proeffout van 1 γ %, is van veel beteekenis voor het discussieeren van eventueele verlagingen. Het zal aanbeveling verdienen om, indien mogelijk, de bepaling meer dan eens te verrichten, voordat men definitieve conclusies gaat trekken.

De door mij vermelde uitkomsten liggen gemiddeld lager dan de door Westenbrink c.s. in 1942 (1) verkregene. Het door Westenbrink c.s. gevonden gemiddelde was 11,2 γ %, het mijne d.e.t. 8,4 γ %. Dit is niet te wijten aan technische onvolkomenheden mijnerzijds, want een aantal bepalingen, waarvan de uitkomsten in tabel II en III vermeld zijn, werden door Dr. Westenbrink persoonlijk verricht en die liggen in het algemeen ook lager dan die uit 1942. Dit verschil zal waarschijnlijk verklaard kunnen worden uit het verminderen van den voedingstoestand van eind 1942 tot medio 1944. Een zeer groot aantal in Augustus 1945 uitgevoerde bepalingen gaf nl. reeds weer een gemiddelde dat nog hooger lag dan het door Westenbrink c.s. gevondene.

Op grond van de 83 bovenvermelde waarnemingen bij gezonde personen, kan de waarde van 6,0 γ % voorloopig wel als ondergrens van het normale worden aangenomen.

HOOFDSTUK III

VERANDERINGEN VAN HET A.P.P. GEHALTE IN VERBAND MET HET AANTAL ERYTHROCYTEN

Waar aangetoond is (20), dat het A.P.P. aan de bloedlichaampjes gebonden is, kan men verwachten, dat onder invloed van wijzigingen in de morphologische samenstelling van het bloed, een verandering van het A.P.P. gehalte zal optreden. Hoewel in het bijzonder de witte bloedlichaampjes een hoog gehalte aan A.P.P. schijnen te hebben, verdienen toch de roode bloedlichaampjes, wier aantal dat der witte ver overtreft, de meeste aandacht.

Door een enkele bepaling van het A.P.P. gehalte van leucocytenbevattende pleuraexsudaten hebben wij niet den indruk gekregen, dat het aantal leucocyten, anders dan in extreme gevallen van leucaemie, van grooten invloed zal zijn.

Het ligt nu voor de hand om het A.P.P. gehalte bij lijders aan bloedarmoede na te gaan. Dit is door verschillende onderzoekers gebeurd. Zoo geven Mevrouw Westenburg en van Veen (15) als hun indruk weer, dat een aantal van de verlagingen, die zij gevonden hebben, toe te schrijven zijn aan de anaemie van hun patienten.

Rowland en Wilkinson (14) onderzochten lijders aan pernicieuse anaemie en secundaire hypochrome anaemievormen. Zes onbehandelde lijders aan pernicieuse anaemie hadden volkomen normale waarden, varieerende van 7,5 γ % tot 9,8 γ % anaeurine. Twee perniceuse anaemiepatienten, die beiden aan een complicatie leden, nl. carcinoom (welk orgaan wordt niet vermeld) en diabetes met furunculose, hadden wel lage waarden, resp. 5,3 γ %, 6,0 γ % en 5,0 γ %. Dezelfde onderzoekers vonden bij anaemie door ijzertekort waarden van 5,3 γ %, 5,7 γ %, 6,0 γ %. Andere vormen van secundaire anaemie (de oorzaak wordt niet opgegeven) hadden normale waarden, 8,0 γ %, 9,2 γ %, 11,6 γ %. Nergens worden haemoglobine- of erythrocytengetallen vermeld. In elk geval is het volgens deze uitkomsten niet waarschijnlijk, dat de invloed van bloedarmoede op het totale aneurinegehalte groot is. Alleen de anaemie door ijzertekort geeft eenige verlaging. Rowland en Wilkinson meenen

dan ook daarbij met een meervoudige deficiëntie te maken te hebben, dus naast een ijzertekort ook een aneurinetekort. Iets dergelijks vonden zij nl. ook bij de scorbuutpatienten, die door hen werden onderzocht.

Odin en Lehmann (13) onderzochten drie patienten, lijdende aan pernicieuse anaemie, alle drie lagen boven het door hen aangenomen minimum der normale waarde van 7 γ %.

Wat mijn eigen waarnemingen betreft, heb ik steeds, behalve bij de diphtheriepatienten en bij de gezonde personen, naast het A.P.P. gehalte ook het aantal erythrocyten en het haemoglobinegehalte bepaald.

TABEL IV

A.P.P. gehalte, heamoglobinegehalte en aantal erythrocyten

Nummer	Datum	Diagnose	γ % A.P.P.	Hb.	Erythrocyten p. 1 mm³
1	19/6	Nephritis	10.5	66 S.	3.420.000
2	4/4	,,	7,2	54 S.	3.800.000
3	4/5	,,	8.0	52 S.	3.860.000
3	24/5	,,	6.1	45 S.	2.730.000
3	3/7	,,	7.7	51 S.	3.700.000
4	8/7	Maagcarc.	**5.5**	26 S.	2.270.000
5	4/5	Maagbloeding	**5.5**	48 S.	3.000.000
5	1/6	,,	10.2	60 S.	3.950.000
6	1/6	,,	6.8	35 S.	—
6	14/6	,,	7.4	60 S.	4.280.000
7	1/5	{ Maagbloeding t.b.c. pulmonum	8.4	60 S.	4.200.000
7	12/6	,,	6.4	—	—
7	14/6	,,	7.5	—	—
7	29/6	,,	**5.5**	60 S.	4.060.000
8	11/5	Maagresectie	8.0	80 S.	4.980.000
9	11/5	Darmresectie	7.7	57 S.	3.880.000
10	14/6	Galblaasoperatie	10.0	80 S.	5.090.000
11	19/7	Tabes dorsalis	9.5	71 S.	5.600.000
12	7/3	Pneumonie	7.5	72 S.	4.470.000
13	7/3	,,	7.9	78 S.	4.910.000
14	29/3	,,	7.8	73 S.	4.350.000
15	19/7	Sepsis	6.8	69 S.	4.350.000

In tabel IV is een overzicht gegeven over een aantal patienten, waarvan wij den indruk hebben, dat zij niet aan een aneurinetekort hebben geleden en die toch ten deele lage waarden vertoonen. Verschillende patienten werden herhaaldelijk onderzocht. Lijders aan pernicieuse anaemie komen in ons materiaal niet voor. Voor zoover de patienten van tabel IV anaemisch zijn, zijn het alle secundaire hypo- of normochrome anaemievormen.

In drie gevallen, No. 3, 4 en 5, is het aantal erythrocyten lager dan

drie millioen per mm³, de daarbij gevonden A.P.P. waarden zijn resp. 6,1 γ %, 5,5 γ % en 5,5 γ %.

De patienten No. 8, 10, 11 en 13 zijn niet anaemisch. A.P.P. resp. 8,0 γ %, 10,0 γ %, 9,5 γ % en 7,5 γ %. De overige patienten hebben allen een lichte anaemie en vertoonen normale A.P.P. waarden, gedeeltelijk aan den lagen kant. Een bijzondere positie neemt No. 7 in met sterk wisselende waarden van 5,5 γ % tot 8,4 γ %, bij een vrij constant aantal erythrocyten van ongeveer 4000000 per mm³.

Uiteraard laat dit kleine materiaal geen vèrdragende conclusies toe, maar het vestigt toch den indruk, dat een verlaging van het A.P.P. gehalte door bloedarmoede niet denkbeeldig is, waarom in het vervolg van het aantal erythrocyten en het haemoglobinegehalte ook zoo veel mogelijk melding gemaakt zal worden.

Overzien wij al het in dit hoofdstuk genoemde materiaal nog eens, dan kan van de zeer uitgesproken verlaging bij anaemie eigenlijk niet gesproken worden. Mevrouw Westenburg en van Veen (15) schijnen een verlaging waargenomen te hebben, doch wij beschikken helaas niet over hun volledige uitkomsten, zoodat wij niet kunnen beoordeelen of hun verlaging van veel beteekenis was. De genoemde Engelsche en Zweedsche onderzoekers vinden in het algemeen een normale waarde, ikzelf vond slechts een aanduiding van een verlaging. Wetende, dat het A.P.P. uitsluitend in de bloedlichaampjes aanwezig is, zou men een zeer uitgesproken invloed van de anaemie verwachten; dat deze niet werd vastgesteld kan natuurlijk hierin zijn oorzaak vinden, dat de bloedlichaampjes bij anaemie een verhoogd gehalte aan A.P.P. hebben. Het lijkt mij uitermate interessant dit verder na te gaan, helaas beschikte ik niet over patienten met een sterke anaemie om dit zelf te doen. Het vraagstuk zal dus bij gelegenheid nog eens weer aangevat moeten worden.

HOOFDSTUK IV

DE INVLOED VAN ONVOLDOENDEN TOEVOER VAN ANEURINE OP HET A.P.P. GEHALTE

Al jaren geleden hebben medici, die uit de tropen teruggekeerd waren, de aandacht gevestigd op ziektebeelden in Noordelijker regionen, die veel overeenkomst vertoonen met beri-beri (zie o.a SCHÜFFNER (21) en waarbij zij eenzelfde aetiologie vermoedden.

Hun ideeën wonnen langzamerhand veld en zoo kwam van een aantal syndromen vast te staan, dat zij te wijten zijn aan een aneurinetekort. Door de populariteit van de vitamines bij de artsen en het publiek, heeft daarnaast nog een groot aantal ziektetoestanden den naam gekregen waarschijnlijk wel door een aneurinetekort veroorzaakt te zijn, zonder dat de samenhang onomstootelijk bewezen geacht kan worden.

Ik zal mij bepalen tot enkele voorbeelden, die niet aan twijfel onderhevig zijn, omdat het er in dit hoofdstuk om gaat, den invloed van een onvoldoende aneurinevoorziening op het A.P.P. gehalte na te gaan.

Allereerst de z.g. „alcoholische polyneuritis en het alcoholische hartlijden", die vroeger aan een beschadiging van de zenuw en de hartspier door den alcohol werden toegeschreven. In een artikel van STRAUSZ (22) wordt SHATTUCK als de eerste genoemd, die in verband met deze aandoening de aandacht op het vitamine B gevestigd zou hebben (23).

STRAUSZ, MINOT en COBB (24) hebben door systematische onderzoekingen dit verband duidelijk bewezen. Het bleek nl. mogelijk de polyneuritis en ook de hartafwijkingen bij alcoholici met aneurine te genezen, zonder dat deze hun gewoonte inzake den alcohol wijzigden, zie ook GOODHART en JOLLIFFE (25).

Op dezelfde wijze werden onderzoekingen gedaan bij zwangeren met polyneuritis. Ook hierbij bleek, dat aneurine goede resultaten had en de ziekte alleen optrad in aansluiting aan het zwangerschapsbraken (STRAUSZ, 22).

Bij andere ziektetoestanden, die gepaard gingen met heftig braken, kon hetzelfde worden vermoed, zoo b.v. ten aanzien van de z.g. gastrogene polyneuritis, een ziektebeeld, dat betrekkelijk zeldzaam is. Er is dan

ook niet veel literatuur over te vinden. STRAUSZ (22) citeert vier Fransche auteurs, die zonder het verband met de aneurine te vermoeden, de ziekte hebben beschreven: DUVERNAY (26), COURÉMÉNOS en CONOS (27), KLIPPEL en WEIL (28) en tenslotte LIBERT (29). VERHOOGEN (30) heeft het syndroom daarentegen wel opgevat als gevolg van aneurine deficientie. Zijn patient, een 40-jarige taxichauffeur, met een pylorusstenose door een ulcus duodeni, had, naast een lichte polyneuritis, ook duidelijke cardiovasculaire verschijnselen. Parenterale toediening van 10 mg aneurine per dag gaf spoedig volledig herstel.

Ook ESSEN (31) vermeldt het therapeutisch succes van aneurine bij gastrogene polyneuritis.

Niet alleen bij ziekten van de maag, maar niet minder bij een te snelle passage van het voedsel door den darm, vooral als daarbij de resorptie nog is gestoord, kan een aneurinetekort ontstaan, zooals bij coeliacie (HAAS) (32), chronische bacillaire dysenterie (KEEFER en YANG) (33) en colitis gravis (JONES) (34).

Het is dus wel bewezen, dat een aneurinedeficientie als gevolg van afwijkingen in het maagdarmkanaal kan optreden. Ook de alcoholische aneurinedeficientie is waarschijnlijk gedeeltelijk hierdoor te verklaren, want naast de ondoelmatige voeding zal de chronische gastritis, die deze menschen regelmatig vertoonen, eveneens een rol kunnen spelen.

Een tweede groep patienten, die gevaar loopt een aneurinetekort te krijgen, zijn de lijders aan diabetes, vooral als zij zeer streng een eenzijdig diëet houden. Hetzelfde geldt ook voor andere diëetpatienten.

Het is nog een omstreden vraag, of het bij de diabetische polyneuritis alleen gaat om het tekort in den toevoer van het aneurine, of dat hierbij ook nog gedacht moet worden aan een gestoorde stofwisseling van het aneurine als gevolg van den diabetes mellitus. Een moeilijk punt is hierbij altijd weer het opnemen van de voedingsanamnese. Het is b.v. niet altijd uit te maken of de patienten aneurinerijk of aneurinearm brood gebruikt hebben (zie WOHL (35), MINOT (36), FEIN c.s. (37)). Hoewel ik mij niet met deze kwestie heb bezig gehouden, lijkt het mij niet onmogelijk, dat door A.P.P. bepalingen van het bloed hierin meer licht gebracht kan worden.

Als men zich wenscht te orienteeren over de vraag betreffende het verband tusschen een tekort in de opneming van aneurine door het lichaam en de daling van het A.P.P. gehalte van het bloed, dan kan men het beste beginnen met proeven bij volkomen gezonde proefpersonen. Door de oorlogsomstandigheden was ik niet in de gelegenheid zulks te doen.

In de Mayoklinieken zijn vele van dergelijke proeven genomen, echter zonder dat de daarbij (althans voor zoover ons bekend is) bepalingen van het aneurine- of A.P.P.gehalte van het bloed werden verricht. De volgende uiteenzetting wordt, daar ik niet beschik over de oorspronkelijke literatuur, aan het tijdschrift „Die Vitamine", uitgegeven door de firma Hoffmann-la Roche te Bazel, ontleend. Volgens dit referaat verdeelden de Amerikaansche onderzoekers WILLIAMS, MASON en WILDER (38, 39) hun proefpersonen in drie groepen:

Groep I (11 vrouwen) kreeg	220 γ	aneurine	per	1000	calorieën.
Groep II (9 mannen) „	70 γ	„	„	1000	„
Groep III kreeg nog veel minder		„	„	1000	„

De personen uit groep I kregen een hoeveelheid aneurine, die in Amerika voor den oorlog door een aanzienlijk deel der bevolking als normaal quantum werd opgenomen. Het bleek, dat een groot deel van de proefpersonen een syndroom ging vertoonen, dat volgens het referaat veel overeenkomst vertoonde met neurasthenie, d.w.z. depressie, moeheid, slapeloosheid, gestoorde spijsvertering en verder een bradycardie; 5 personen kregen een anaemie, waarbij de kleurindex van het bloed in enkele gevallen grooter en in andere gevallen kleiner dan 1 was. Deze anaemie reageerde specifiek op aneurine en niet op andere, meer gebruikelijke middelen, evenmin op andere vitamines. Hierbij moge worden opgemerkt, dat de patienten niet op de hoogte waren van de hoeveelheid aneurine, die hun werd toegediend.

Bij groep II traden de opgesomde verschijnselen sneller op, maar polyneuritis of beri-beri werd niet waargenomen.

Groep III bestond uit 2 vrijwilligsters, die zóólang (110 dagen) practisch geen aneurine gebruikten, totdat polyneuritis optrad; daarentegen werd het volledige beeld van de beri-beri niet bij haar waargenomen.

Andere proeven voerden tot de slotsom, dat men 1000 γ aneurine per 1000 calorieën noodig heeft voor een optimalen gezondheidstoestand.

De proeven toonen dus in het algemeen aan:

1. dat de zuivere aneurine-avitaminose waarschijnlijk nog wat anders is dan beri-beri.
2. dat aan de polyneuritis een syndroom, gekenmerkt door asthenie, bradycardie etc. vooraf gaat.
3. dat het geruimen tijd vergt, voordat de verschijnselen van aneurinegebrek zich openbaren.

Wat betreft uitkomsten van aneurinebepalingen in bloed, vermeld ik nog het volgende:

Mevrouw WESTENBURG en VAN VEEN (15), die, zooals ik reeds op-

merkte, in Nederlandsch Oost-Indië werkten, onderzochten een aantal lijders aan beri-beri, hongeroedeem en andere ziekten. De beri-beri-patienten vertoonden voor de helft (9 van de 19) een duidelijk verlaagd aneurinegehalte van hun bloed. Bij de rest was dat minder duidelijk of werd geen verlaging waargenomen. De auteurs veronderstellen, dat deze menschen al aneurinerijk voedsel gebruikt hadden, voordat zij zich onder hun behandeling stelden.

De patienten met hongeroedeem hadden geen van allen een verlaagd aneurinegehalte van hun bloed.

Uit een groep polyneuritiden van verschillende origine, kwamen twee personen met een verlaging te voorschijn, nl. één patient met lues en één met alcoholische polyneuritis.

De bepalingen werden met de phycomycesmethode verricht en als onderste grens van het normale geven de schrijvers 5 γ % aan.

Odin en Lehmann (13) werkten eveneens met de phycomycesmethode. Als normale waarden geven zij aan 7—14 γ %. Zij vonden verschillende verlagingen: Bij 4 ondervoede patienten werd 5,0 γ % tot 5,5 γ % gevonden. Bij twee lijders aan polyneuritis alcoholica 6,1 γ % tot 6,6 γ %. Bij diabetes mellitus, gecompliceerd met polyneuritis 5,3 γ % tot 6,8 γ %.

Daarnaast beschrijven zij een groep menschen met wat zij noemen asthenia diffusa. Deze groep omvatte 21 personen met klachten over moeheid, slapte, anorexie, obstipatie. Velen hadden een achylia gastrica, enkelen waren anaemisch, bij de meesten bleek het basaal-metabolisme verlaagd te zijn. Deze groep vertoont dus klachten, die overeenkomen met de verschijnselen door Williams c.s. bij de experimentale aneurine-deficientie waargenomen. 80% van hen had een verlaagd aneurinegehalte van het bloed.

Rowland en Wilkinson (14) deden ook bepalingen volgens de phycomycesmethode. Het door hen gevonden normale niveau ligt ongeveer even hoog als dat van de bovengenoemde Scandinavische auteurs. Zij vonden bij een geval van alcoholische polyneuritis 4 γ %. Na enkele weken 2 mg aneurine per dag parenteraal gegeven te hebben, was dit gestegen tot 8 γ %. Bij drie gevallen van diabetische polyneuritis vonden zij 4,5 γ % tot 6,0 γ %, bij enkele gevallen van wat zij noemen *nutritional neuritis* 3,5 γ %, tot 5,0 γ % en 4,7 γ %. Twee lijders aan scheurbuik hadden resp. 5,5 γ % en 4,8 γ %.

Bij twee gevallen van hyperemesis gravidarum 6,8 γ % en 5,5 γ %. Bovendien vonden zij nog een aantal lage waarden bij drie diabetes-patienten zonder neurologische afwijkingen, nl. 6,1 γ %, 6,0 γ % en 4,5 γ % (de laatste patient was in coma).

In het algemeen krijgt men op grond van deze mededeelingen den indruk, dat de langs klinischen weg gevonden aneurinedeficientie-toestanden wel met een verlaging van den aneurinespiegel van het bloed gepaard gaan. Het meest bevreemdende resultaat is nog dat van Mevrouw WESTENBURG en VAN VEEN (15), die bij vele beri-berilijders geen verlaagd aneurinegehalte vonden. Het mag dan wel mogelijk zijn, dat de, door hen onderzochte patienten van tevoren aneurinerijk voedsel hadden gebruikt of soms misschien aneurine in tabletvorm hadden geslikt. Het is echter nog zeer de vraag of een verlaging van het A.P.P. gehalte van het bloed, hetgeen toch ongeveer 90% van het totale aneurine uitmaakt, wel zoo spoedig door enkele tabletjes, die gewoonlijk niet meer dan 3 mg aneurine bevatten, wordt opgeheven (zie hoofdstuk V).

Nu werd door schrijvers het totale aneurinegehalte bepaald en zooals reeds gezegd, kan men een verhooging hiervan als gevolg van een kort tevoren opgenomen hoeveelheid aneurine verwachten. Maar er is nog een andere mogelijkheid, de beri-beri is vrij zeker een gevolg van een meervoudige deficientie. Men zou zich kunnen voorstellen dat de beri-berisymptomen kunnen optreden voordat er een extreem tekort aan het aneurine bestaat. Hiervoor verwijs ik naar SCHRETZENMAYR (40).

EIGEN ONDERZOEK

In ons eigen materiaal komen geen lijders aan beri-beri voor en wij hebben ons dan ook tevreden moeten stellen met het onderzoeken van een aantal patienten, waarbij een tekort in den toevoer van het aneurine waarschijnlijk was.

Kortdurend aneurinegebrek

Aanvankelijk leverde dit onderzoek weinig resultaat op. De eerste patient was een ongehuwde vrouw van 44 jaar, die wegens galsteenen ter operatie kwam. De operatie was erg moeilijk en het was noodig om het duodenum daarbij te openen. In aansluiting aan de operatie is patiente gaan braken, waarschijnlijk doordat het duodenum door een infiltraat werd dichtgedrukt. Daarna is er een duodenumfistel ontstaan, het braken werd minder, maar het voedsel, dat uitsluitend uit vloeibaren kost (thee, bouillon, vruchtensap en soms wat melk) bestond, liep voor het grootste deel weer door de duodenumfistel naar buiten. Langzamerhand is dit echter beter gegaan en patiente is tenslotte volledig hersteld. Maar alles bijeen genomen heeft patiente 14 dagen lang practisch geen voedsel kunnen opnemen. In aansluiting aan die 14 dagen is er een A.P.P. bepaling van het bloed gedaan, dit bleek nog geheel normaal te

zijn en wel 10 γ % bij een haemoglobinegehalte van 80 Sahli en een erythrocytengetal van 5090000 per mm^3.

Ook zijn er nog een paar maagpatienten, die een kuur voor een bloeding moesten doen en die per dag minder dan 750 γ aneurine kregen, onderzocht. Het resultaat was, dat tijdens de kuur met het stijgen van het aantal erythrocyten ook het A.P.P. gehalte toenam, dus van verlaging door dit suboptimale dieet was geen sprake. Voor de nauwkeurige cijfers zie tabel IV. Tegen dergelijke kortdurende periodes van aneurinegebrek schijnt het lichaam dus blijkbaar wel gewapend te zijn, het A.P.P. gehalte van het bloed ondervindt er geen invloed van.

Men is dus aangewezen op menschen, die gedurende langen tijd een storing in den aneurinetoevoer hebben ondergaan. Dit kunnen zijn lijders aan:
1. chronisch alcoholisme
2. diabetes mellitus
3. chronische maag-darmstoornissen.

CHRONISCH ALCOHOLISME

Chronisch alcoholisme is in oorlogstijd moeilijk vol te houden en wat deze ziekte betreft viel er dan ook niet over veel materiaal te beschikken.

De eerste patient kwam met decompensatio cordis uit Bulgarije, waar hij voor de Duitsche instanties had gewerkt. Hij had het daar nogal naar zijn zin gehad en gedurende enkele maanden per dag $^1/_2$—1 liter wijn gedronken, bovendien veel gerookt. Hij zou maar weinig hebben gegeten. Patient werd in ernstigen toestand opgenomen met sterke oedemen, heftige benauwdheid en een zeer sterk gedilateerd hart. De gebruikelijke behandeling leverde aanvankelijk niet veel resultaat op, vandaar dat aan de mogelijkheid van een „beri-beri-hart" gedacht werd. Het A.P.P. gehalte was echter 9,7 γ % (Hb 95 Sahli en 5020000 erythrocyten per mm^3) en de injecties met groote doses aneurine hebben dan ook niet een frappant resultaat gehad. Daarentegen is patient heel geleidelijk hersteld en tenslotte ontslagen. Het E.C.G. vertoonde de teekenen van een ernstige myocardlaesie, zonder duidelijke aanwijzing van een myocardinfarct. Verschijnselen van polyneuritis werden niet waargenomen.

Nog een andere patient met in de anamnese een alcoholabusus werd onderzocht. Deze man, die een spiritusdrinker geweest zou zijn, werd elders opgenomen en dank zij de attentie van collega Swen was ik in de gelegenheid zijn A.P.P. gehalte te bepalen. Het was 6,7 γ %, dus wel aan den lagen kant. Deze man is echter spoedig daarna overleden, zoodat we hem niet verder hebben kunnen onderzoeken.

DIABETES MELLITUS

Ook van deze ziekte werden maar een tweetal lijders onderzocht, want evenals het chronisch alcoholisme was de diabetes mellitus een ziekte, waarop de oorlogsomstandigheden aanvankelijk een gunstigen invloed hebben uitgeoefend.

De aneurinevoorziening van diabetici was tijdens den oorlog beter dan voor den oorlog, zij waren nl. niet in de gelegenheid tot het verwisselen van aneurinerijke voedingsmiddelen (als bruin brood) voor aneurinearme (als wit brood en suiker).

Onze eerste patient was een man van 70 jaar, die al jaren lang een lichten diabetes mellitus had, die zonder insulineinjecties geregeld kon worden. Patient had altijd heel stipt dieet gehouden, op advies van zijn huisarts het gebruik van aardappelen geheel nagelaten en ook maar heel weinig brood gegeten. Neurologische afwijkingen waren er niet. Patient had bovendien een uraemie tengevolge van een schrompelnier. Het bloedureumgehalte schommelde om de 2 gram per liter. Het A.P.P. gehalte was 2,9 γ % bij een Hb van 70 SAHLI en 4160000 erythrocyten per mm^3. Dit is dus wel een duidelijk verlaagde waarde.

Het tweede geval was een patiente met een lichten diabetes en een myxoedeem. Zij maakte een jaar voordat wij haar A.P.P. gehalte bepaalden een rustkuur door wegens een decompensatio cordis; tegelijkertijd werd er toen een areflexie van de kniepees- en voetzoolreflexen gevonden. Patiente is daarna een trouw gebruikster van biergist geweest: de peesreflexen keerden terug. De decompensatio cordis verbeterde zoo goed, dat zij met één salyrganinjectie in de 14 dagen in goeden toestand bleek te blijven. De A.P.P. bepaling kwam te laat en wel in den tijd, dat de biergist al werd gebruikt en was dan ook normaal: 10.5 γ %.

CHRONISCHE MAAG-DARMZIEKTEN

Een veel ruimere plaats nemen de lijders aan chronische maagdarmziekten in mijn materiaal in.

In deze groep van ziekten zijn het de verminderde opneming, de gestoorde resorptie en de versnelde passage, die alle drie afzonderlijk voor een storing in de aneurinehuishouding verantwoordelijk gesteld kunnen worden, maar meestal zal men met een combinatie uit deze drie factoren te maken krijgen.

Inanitie.

Bij vier patienten met oesophaguscarcinoom werden de volgende uitkomsten verkregen: 4,1 γ %, 5,6 γ %, 6,7 γ % en 7,3 γ %. Dit zijn alle vier lage waarden waarvan 2 onder de door mij aangenomen onder-grens zijn gelegen.

Maagziekten.

Het grootste aantal verlagingen en het meest constant bij een bepaalde groep ziekten, werd gevonden bij maagpatienten met een pylorusstenose, waarbij dus de ontlediging van de maag hetzij door een tumor of door een ulcus was belemmerd. De factoren, die hierbij een rol spelen zijn:

1. het braken, waardoor een groot deel van het opgenomen voedsel teloor gaat;

2. het dieet, bij normale voeding zijn de voornaamste bronnen van het aneurine het brood (vooral bruin brood), aardappelen, vleesch, lever enz. Het dieet van deze patienten bestaat hoofdzakelijk uit meel, pap van laag uitgemalen (dus aneurinearm) meelsoorten, vruchtsappen, bouillon. Het aneurine zal dus hoofdzakelijk uit de melk gehaald moeten worden, doch deze is als aneurinebron niet te vergelijken met bruin brood en aardappelen. Bovendien kregen deze menschen gedurende den oorlog gewoonlijk niet meer dan $^1/_2$ liter melk per dag.

3. het stagneeren van het voedsel in de maag, waarbij vooral als de p_H hooger is dan normaal, het aneurine gemakkelijk voor een groot deel wordt ontleed, zooals door proeven van MELWICK (41) is vastgesteld.

TABEL V

Overzicht van het A.P.P. gehalte van het bloed bij lijders aan pylorusstenose

Nummer	Diagnose	Braken	nuchtere retentie	Maagzuur waarden	Hb geh. SAHLI	Erythrocyten per 1 mm³	Lichaamsgewicht	γ A.P.P. p. 100 cm³	Bijzonderheden
7	Ulcus duodeni	Af en toe	+	n. 60/82 na alc. 68/80	65	4140000	68 kg	4.0	Paradentose
1	Ulcus duodeni	Sedert 3 mnd.	+	—	59	4700000	—	4.8	Chronische nephritis
7	Carcinoma ventriculi	Sedert 2½ mnd.	+	n. 0/16 na alc. 15/31	70	4710000	55 kg	4.8	—
8	Ulcus duodeni	Sedert 2 mnd.	+	n. 8/54 na alc. 20/45	60	4000000	44 kg	5.5	—
1	Carcinoma ventriculi	Sedert 3 mnd.	+	Geen vrij Hcl.	80	5100000	30 kg	4.0	—
0	Carcinoma ventriculi	Sedert 5 mnd.	+	n. 0 na alc. 8/50	75	4710000	43 kg	5.3	—
9	Ulcus duodeni	afwezig	+	—	90	5200000	59.2 kg	9.2	Spastische pylorusstenose

TABEL VI

Overzicht van het A.P.P. gehalte van het bloed bij een aantal maagpatienten zonder pylorusstenose

Nummer	Diagnose	Braken	Hb geh. SAHLI	Erythrocyten per 1 mm³	γ A.P.P. per 100 cm³	Bijzonderheden
38	Ulcus pepticum jejuni	+	61	4530000	4.0	Herhaalde recidieven
36	Gastritis na maagresectie	+	80	5000000	10.7	—
40	Ulcus pepticum jejuni	—	75	4630000	6.9	na maagresectie
6	Ulcus ventriculi	soms	60	4280000	7.4	Bloeding perforatie
15	Ulcus ventriculi	—	60	4200000	8.4	Bloeding
4	Ulcus ventriculi	—	60	3950000	10.2	Bloeding
13	Ulcus ventriculi	—	80	4980000	8.5	—
19	Carcinoma ventriculi	—	62	4110000	7.8	—
5	Carcinoma ventriculi	—	26	2270000	5.5	Bloeding

In tabel V zijn de zeven patienten met pylorusstenose, die werden onderzocht, met elkaar vergeleken, terwijl in tabel VI een aantal maagpatienten zonder pylorusstenose bijeen werd gezet.

Het valt dan op, dat de patienten met pylorusstenose op één na, allen een verlaagd A.P.P. gehalte hadden, terwijl de andere maagpatienten op één na een normaal gehalte hadden.

De eenige uitzondering uit tabel V, nl. patient No. 9 kan verklaard worden uit den korten ziekteduur. Deze man en No. 7 hadden meer een spastische dan een organische pylorusstenose in tegenstelling tot de anderen. No. 7 had echter, lang voordat hij onder behandeling kwam, zeer nauwkeurig uitsluitend melk- en papkost gebruikt en in het verloop van die periode last van paradentose en pijn in het tandvleesch gekregen. Na de operatie, toen patient zich beter kon voeden, zijn deze klachten snel verdwenen.

De vijf andere patienten uit tabel V, met een organische pylorusstenose illustreeren allen de beteekenis van den langen ziekteduur voor het optreden van de verlaging. Bovendien blijken ze, voor zoover bepaald, voor het grootste deel lage maagzuurwaarden te vertoonen; de erythrocyten- en haemoglobinewaarden zijn normaal of slechts in lichte mate verlaagd, terwijl de lichaamsgewichten in het algemeen ver beneden peil zijn.

Bij de patienten van tabel VI treft het, dat No. 38 zoo'n lage waarde heeft. Nu is dit een man met steeds recidiveerende ulcera peptica jejuni. Deze man was al 6 maal voor een maag- of jejunumulcus geopereerd en had ook den laatsten tijd weer veel pijn, braakte alles uit en hield zoo

streng mogelijk dieet. Het is dus wel begrijpelijk, waarom in dit geval, zonder dat er sprake was van retentie, toch een aneurinetekort geweest zal zijn. Met uitzondering van No. 5 vertoonen de patienten van tabel VI, die voor het grootste deel een korte anamnese hadden, althans weinig gebraakt hadden en vaak van tevoren ook geen dieet hielden, normale A.P.P. waarden. Voor de lage waarde van No. 5 kan de ernstige anaemie met veel recht verantwoordelijk gesteld worden (Hb 26 Sahli op 2270000 erythrocyten per mm^3).

De klinische ervaringen betreffende de gastrogene polyneuritis, die ook speciaal bij de pylorusstenose optreedt, worden hier dus wel op fraaie wijze begrijpelijk gemaakt en tevens wordt het bewijs geleverd, dat het A.P.P. gehalte van het bloed wel degelijk, zij het dan ook eerst na geruimen tijd, reageert met een daling op een tekort in den toevoer van het aneurine. Opgemerkt dient te worden, dat bij al de tot nu toe besproken patienten alleen één enkele heeft geklaagd over paraesthesieën en wel patient No. 38 van tabel VI met de verlaging bij de recidiveerende ulcera peptica jejuni. Neurologisch objectief vast te leggen verschijnselen van polyneuritis waren bij geen van deze patienten waar te nemen. Wel was hier en daar een krachtsvermindering van de beenmusculatuur of een lichte spieratrophie waar te nemen, maar dat zegt niet veel bij menschen, die al zoo lang ziek en vaak ook bedlegerig en slecht gevoed zijn.

Ziekten van het darmkanaal.

Van de ziekten, die de resorptie van het aneurine in gevaar brengen, waarbij dus ook de kans bestaat op een verlaging van het A.P.P. gehalte, worden hier nog een paar gevallen besproken:

Twee vrouwen met colitis werden onderzocht. Het A.P.P .gehalte van het bloed van de eerste patiente werd drie maal bepaald, de waarden schommelden omstreeks de benedengrens der normale waarden. Zij bedroegen nl. 5,5 γ %, 6,8 γ %, 5,9 γ %. De andere vertoonde zelfs een betrekkelijk hooge waarde, nl. 10,5 γ % (Hb 58 Sahli en 4350000 erythrocyten per mm^3).

Geen van beide patienten had extra vitamines gebruikt, beiden hadden de ziekte in ernstige mate.

Een andere patient was een lijder aan heftige diarrhoe bij een darmtuberculose. De eerste maal had hij 5,7 γ %, 2 dagen later zelfs 4 γ %. Patient is kort daarna overleden, zoodat wij hem niet verder hebben kunnen vervolgen.

Geen van deze drie patienten vertoonde een duidelijke polyneuritis. Lijders aan spruw en coeliacie komen in ons materiaal niet voor.

HOOFDSTUK V

DE INVLOED VAN EXTRA ANEURINETOEDIENING OP HET A.P.P. GEHALTE VAN HET BLOED

In aansluiting aan het vorige hoofdstuk, waarin die gevallen uit ons materiaal besproken zijn, waarbij op grond van de anamnese een tekort in den toevoer van het aneurine waarschijnlijk was, zal nu een overzicht gegeven worden van het resultaat, dat de extra toediening van aneurine op het A.P.P. gehalte van het bloed heeft, tenminste voor zoover ik dit heb kunnen nagaan.

Wat de literatuur over dit onderwerp betreft kan ik zeer kort zijn, want de bepalingen van het totale aneurinegehalte, zooals door de meeste auteurs van onze bronnen zijn verricht, kunnen niet worden vergeleken met A.P.P. bepalingen, als het gaat om het effect van extra aneurinetoedining. Dat het totale aneurinegehalte door een aneurine-injectie of door orale toediening van groote doses aneurine een voorbijgaande stijging zal vertoonen, is niet verwonderlijk. En Rowland en Wilkinson (14) hebben dan ook een snelle stijging van het totale aneurinegehalte van het bloed kunnen aantoonen, na injecties van 2—4 mg. Deze stijging werd spoedig gevolgd door een daling, zoodat het totale aneurinegehalte na 2 uur weer tot het oorspronkelijke niveau was teruggekeerd. Het gaat er echter niet om, het totale aneurinegehalte te verhoogen, doch het gehalte aan aneurine in zijn physiologisch voorkomenden vorm, deze vorm is het A.P.P. gebonden aan eiwit. Men zal dus A.P.P. bepalingen in bloed moeten uitvoeren, om een indruk te krijgen van het therapeutisch effect van de aneurinetoediening langs oralen of parenteralen weg.

Andere mededeelingen over het effect van aneurinetoediening op het totale aneurinegehalte of op het A.P.P. gehalte van het bloed, behalve de zoojuist genoemde, zijn mij op het oogenblik niet bekend.

Bij de beoordeeling van het effect van de aneurinetoediening op het A.P.P. gehalte zal men met verschillende omstandigheden rekening dienen te houden:

1. de dosis aneurine, die gebruikt wordt;

2. de wijze van toediening: enteraal of parenteraal, ineens of herhaald;
3. den tijd, dien men laat verloopen tusschen de aneurinetoediening en de venapunctie om het A.P.P. gehalte van het bloed vast te stellen.

Wat de therapeutische doseering van het aneurine betreft, kan men met zeer verschillende hoeveelheden te werk gaan. De hoeveelheden, die door de verschillende fabrieken in injiceerbaren vorm in den handel worden gebracht, varieeren van 2—100 mg en de acten zijn over de juiste wijze van toediening nog niet gesloten.

Den laatsten tijd wordt de neiging om steeds grootere doses te gebruiken, meer en meer algemeen, vandaar, dat de Fa. Hoffmann-la Roche sinds kort ook ampullen van 100 mg aneurine in den handel brengt en dankzij haar welwillenden steun hebben wij ook over deze zeer hooge dosis, die in Amerika inmiddels alweer door een nog hoogere gevolgd schijnt te zijn, kunnen beschikken. Daar wij aanvankelijk niet den indruk hadden, dat deze hooge doseeringen wel noodzakelijk waren, zijn wij begonnen met lage doses, doch zijn van lieverlede steeds hooger opgeklommen.

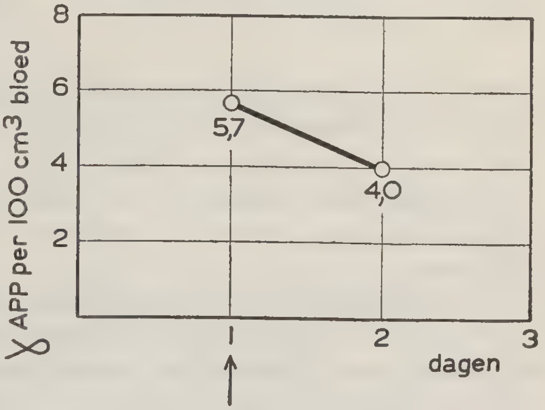

Fig. 1. Invloed van één aneurine injectie à 2 mg (pijl) op het A.P.P. gehalte van het bloed bij een lijder aan long- en darmtuberculose.

Ook wat betreft de wijze van toediening heb ik verschillende methoden gevolgd, zoowel enteraal als parenteraal werd het aneurine toegediend en in plaats van groote doseeringen ineens werden ook herhaalde kleinere giften verstrekt.

Hetzelfde geldt ook voor den tijd, dien ik heb laten verloopen alvorens tot de venapunctie over te gaan. In een aantal gevallen zijn herhaalde malen op verschillende tijden venapuncties verricht. Deze laatste wijze van doen is zeer vruchtbaar gebleken voor het verkrijgen van een indruk van het effect van een injectie en die is dan ook te prefereeren. Jammer genoeg kleven er bezwaren aan, omdat de herhaalde prikken den patienten, die vaak nogal ziek zijn, vrij veel last veroorzaken.

In de figuren 1 tot 21 is het effect van de verschillende aneurinedoses op het A.P.P. gehalte van het bloed vastgelegd.

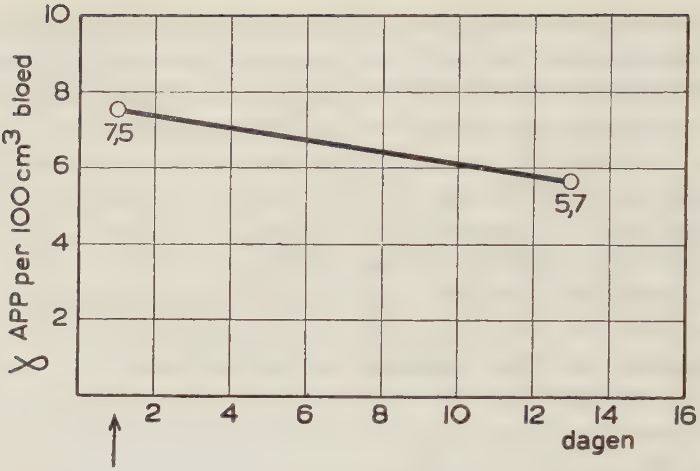

Fig. 2. Invloed van een serie aneurine injecties à 2 mg (vanaf pijl), op 12 opéénvolgende dagen op het A.P.P. gehalte van het bloed bij een lijder aan longtuberculose en aan een maagbloeding door een ulcus ventriculi.

In de gevallen van de figuren 1, 2 en 3 was de dosis 2 mg per dag, deze werd in geval 3 per os toegediend, in de beide andere gevallen ingespoten.

In dit stadium van het onderzoek werd nog niet gelet op den tijd, die verstreek tusschen de toediening van het aneurine en de venapunctie. Wij hebben later echter gezien, dat één enkele dosis van deze grootte geen onmiddellijke uitwerking op het A.P.P. gehalte van het bloed heeft.

Figuur I betreft een man met een uitgebreide long- en darmtuberculose, die kort na de weergegeven waarnemingen is overleden. Het betrekkelijk lage A.P.P.gehalte van 5,7 γ % werd na injectie van 2 mg nog lager gevonden en wel 4,0 γ %. Deze daling zal wel aan een schommeling te wijten zijn, zooals ook bij gezonde personen is waargenomen en wil dus alleen maar zeggen, dat het effect van één injectie van 2 mg aneurine van geen beteekenis is.

Figuur 2 heeft betrekking op den reeds eerder besproken man met een longtuberculose en een lichte anaemie (Hb 60 S.; erythrocyten 4200000 per mm³), de laatste als gevolg van een bloeding door een maagzweer. Ook deze man heeft in negatieven zin gereageerd en wel op 12 injecties à 2 mg, toegediend op 12 achtereenvolgende dagen.

Figuur 3 is afkomstig van een man, die voor een goedaardige pylorusstenose geopereerd was. In 13 dagen is geprobeerd met 2 mg aneurine per os per dag het A.P.P. gehalte op te voeren, maar dit is niet gelukt. Het A.P.P. gehalte van het bloed van dezen man was echter wel gebleken

gevoelig te zijn voor de injectie van een veel grootere dosis aneurine. Voordat hem nl. gedurende 13 dagen doses van 2 mg per os gegeven werden, had ik hem reeds eens één injectie van 100 mg gegeven, ik had het A.P.P. gehalte van het bloed bepaald onmiddellijk voor de injectie en 6, 20 en 90 uur na de injectie. Het verloop van het A.P.P. gehalte wordt weergegeven door de curve in figuur 18. Hieruit ziet men, dat de injectie van deze zeer hooge dosis gevolgd wordt door een snelle stijging van het A.P.P. gehalte van het bloed. Dit was echter na 90 uur weer tot het oorspronkelijke niveau gedaald en ik kon den zelfden patient vervolgens zonder bezwaar gebruiken om te beproeven of het A.P.P. gehalte van het bloed ook door herhaalde orale doses omhoog te brengen was. Opgemerkt dient te worden, dat dit alles zich afgespeeld heeft, nadat door het aanleggen van een gastro-enterostomie de ontlediging van de maag weer mogelijk was geworden.

Figuur 4 betreft een geval van morbus ADDISON. Bij dezen man werd eerst het A.P.P. gehalte van het bloed gedurende eenige weken vervolgd, zonder dat extra aneurinedoses gegeven werden; wel werd er op gelet, dat hij een aneurinerijke voeding kreeg. Ondanks deze goede voeding was het A.P.P. gehalte van het bloed steeds laag, de schommelingen waren betrekkelijk groot. Gedurende deze periode kreeg de patient herhaaldelijk DOCA-injecties, daar ik de mogelijkheid veronderstelde, dat het lage A.P.P. gehalte veroorzaakt zou kunnen worden door de bijnierinsufficientie. De proeven wezen uit, dat door deze injecties geen

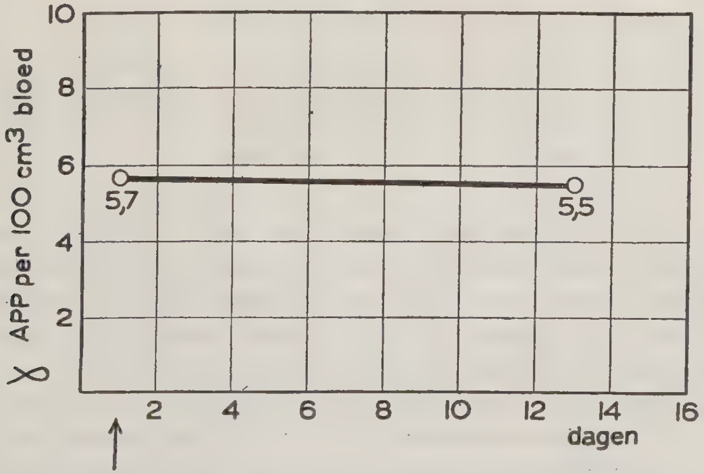

Fig. 3. Invloed van de toediening van 2 mg aneurine per dag, per os, (vanaf pijl) op het A.P.P. gehalte van het bloed bij een patiënt, die geopereerd werd voor een goedaardige pylorusstenose.

verhooging hiervan teweeg gebracht kon worden. De in deze periode gevonden A.P.P. gehalten zijn verzameld in Tabel VII.

TABEL VII

Overzicht van de A.P.P. gehalten van het bloed van een lijder aan de ziekte van Addison, in vergelijking met de toegepaste behandeling

Datum	Bloed-druk in mm Hg	Chloor-gehalte van het bloed in mg %	Li-chaams-gewicht in kg	Toegepaste behandeling ingesteld op de γ	γ A.P.P. per 100 cm³
20/X 1943	85/75	345	—	Kaliumarm dieet + 15 g NaCl.	—
30/10 1943	100/65	462	55	Kaliumarm dieet + 12 g NaCl. + 300 mg ascorbine zuur met als totaal aneurine-gehalte 2000 γ	—
11/XI 1943	110/70	430	56.1	Kaliumarm dieet + 12 g NaCl. aneurine-gehalte dieet 2000 γ 100 mg ascorbine zuur	4.5
22/XI 1943	100/70	374	58	Kaliumarm dieet + 12 g NaCl + 100 mg ascorbine zuur, 2000 γ aneurine in dieet + 4 mg D.O.C.A.	5.6
7/XII 1943	105/70	494	60	Kaliumarm dieet + 200 mg ascorbine zuur, 2000 γ aneurine in dieet 4 mg D.O.C.A.	6.8
13/XII 1943	100/60	482	62	als op 7/XII 1943.	3.4
21/XII 1943	100/60	477	63.3	Kaliumarm dieet 100 mg ascorbine zuur 2 mg aneurine in dieet.	5.6
27/XII 1943	—	—	62.4	Kaliumarmdieet + 12 g NaCl + 3 mg aneurine extra.	4.5
10/I 1944	—	—	—	als op 27/XII 1943.	6.1
20/I 1944	115/80	398	63	Kaliumarm dieet + 12 g NaCl + 9 mg aneurine extra.	3.4
16/II 1944	105/70	384	62	Kaliumarm dieet + 12 g NaCl + 3 mg aneurine extra.	7.9
21/III 1944	120/80	427	63	als op 16/II 1944.	7.0

Vanaf 27 December kreeg patient per dag 3 mg per os en vanaf 20 Januarie tot 16 Februarie 9 mg per os en vanaf laatstgenoemden datum weer 3 mg per os. Daar patient niet steeds in het ziekenhuis opgenomen was, hebben wij geen injecties kunnen geven en slechts enkele bepalingen kunnen doen. De eerste periode met 3 mg per dag leverde geen succes op, want na een aanvankelijke stijging van 4,5 γ % tot 6,1 γ % trad een terugslag tot 3,4 γ % op. Na gedurende 25 dagen 9 mg per dag gegeven te hebben werd een stijging tot 7,9 γ % waargenomen, die in de daarop volgende periode van 3 mg per dag ongeveer behouden bleef.

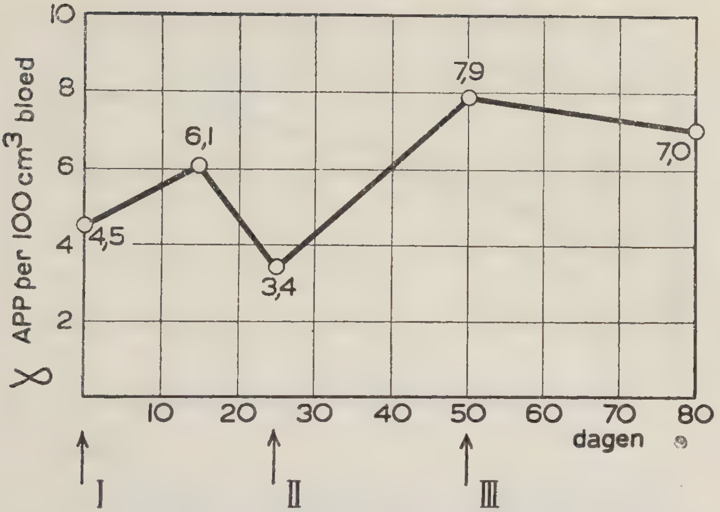

Fig. 4. Invloed van verschillende doses aneurine op het A.P.P. gehalte van het bloed bij een lijder aan de ziekte van ADDISON. Vanaf pijl I: per dag 3 mg aneurine. Vanaf pijl II: 9 mg aneurine per dag, vanaf pijl III: weer 3 mg per dag. Alle giften uitsluitend per os.

De figuren 5, 6 en 7 demonstreeren alle drie het effect van 3 mg aneurine per os per dag bij twee gewezen lijders aan pylorusstenose (beiden werden door een gastroenterostomie van hun klachten bevrijd) en één lijder aan recidiveerende ulcera peptica jejuni, alle drie dus

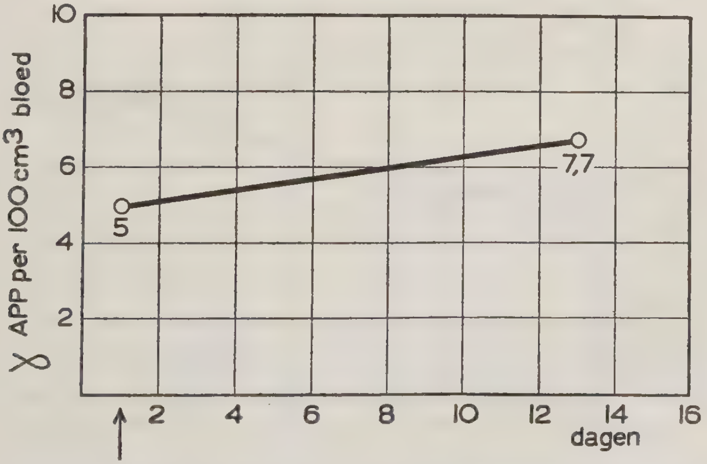

Fig. 5. Invloed van de toediening van 3 mg aneurine per dag per os, vanaf pijl, op het A.P.P. gehalte van bloed bij een lijder aan recidiveerende ulcera peptica jejuni.

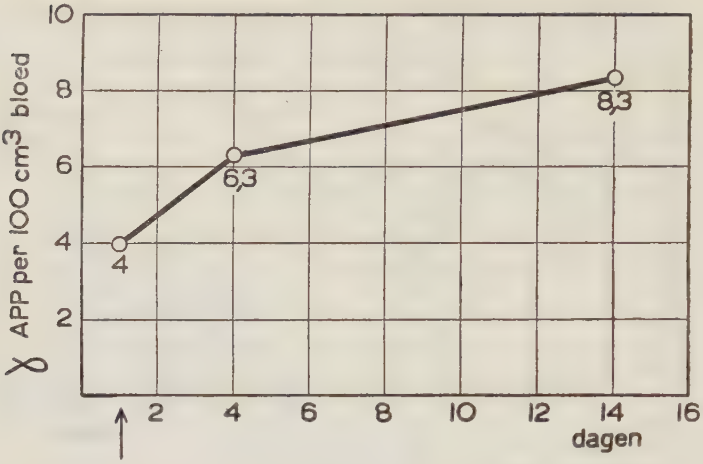

Fig. 6. Invloed van 3 mg aneurine per os, dagelijks vanaf pijl, op het A.P.P. gehalte van het bloed bij een geopereerde lijder aan pylorusstenose.

patienten, waarbij met recht aan de mogelijkheid van verlaging als gevolg van een deficientie gedacht wordt. In alle drie de gevallen was zooals uit de curve blijkt, in een twaalftal dagen het A.P.P. gehalte van een te lage tot een normale waarde gestegen, met behulp van 3 mg aneurine per os per dag. Van den patient van figuur 5 bestaat ook een waarneming na het toedienen van een injectie à 100 mg aneurine. Hierop komen wij later terug, zie figuur 19.

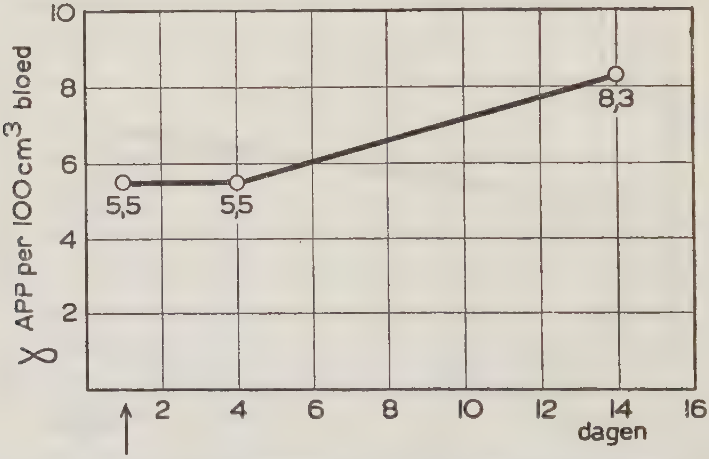

Fig. 7. Invloed van 3 mg aneurine per os, dagelijks vanaf pijl, op het A.P.P. gehalte van het bloed bij een geopereerde lijderes aan pylorusstenose.

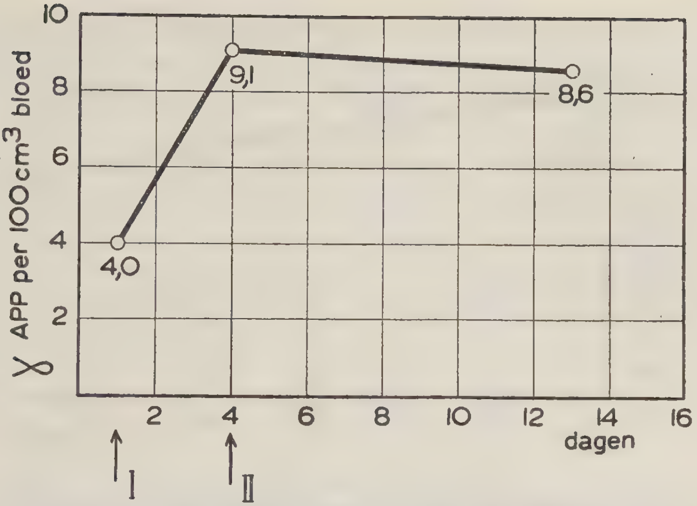

Fig. 8. Verschillende dagelijksche doses aneurine bij een geopereerden lijder aan maligne pylorusstenose. Vanaf pijl I: 10 mg aneurine-injectie, vanaf pijl II: 3 mg per os.

Figuur 8 betreft eveneens een lijder aan pylorusstenose, die een gastroenterostomie onderging. Eerst heeft deze man op 4 achtereen volgende dagen 10 mg aneurine per injectie gehad; dit bracht het A.P.P. gehalte van 4,0 op 9,1 γ %. Bij een dagelijksche dosis van 3 mg aneurine per os bleef dit niveau verder gehandhaafd.

Hadden de tot nu toe besproken curven alle betrekking op patienten

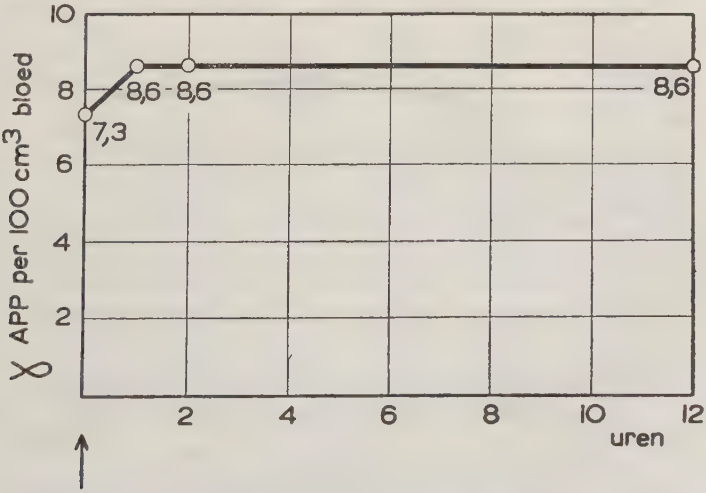

Fig. 9. Injectie van 25 mg aneurine (pijl) bij H een normale proefpersoon.

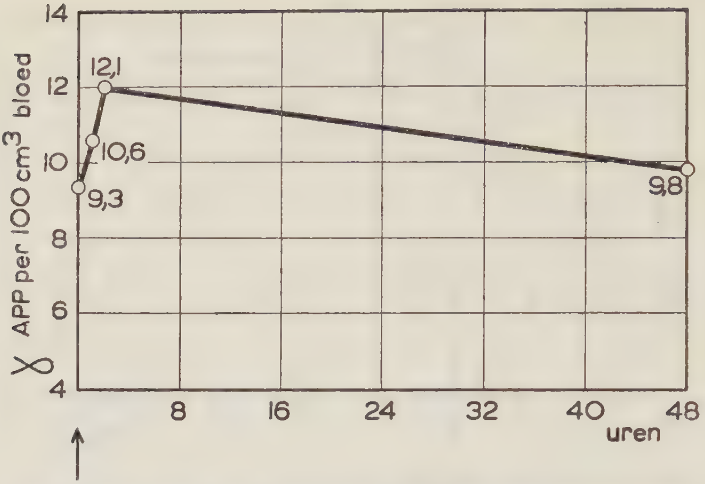

Fig. 10. Injectie van 25 mg aneurine (pijl) bij een normale proefpersoon.

met een verlaagde waarde, die in de meeste gevallen wel het gevolg van een deficientie geweest zal zijn, in de nu volgende curven hebben we te maken met normale menschen, die bij den aanvang van den aneurinetoevoer reeds een normale waarde hadden.

Zoowel de dosis van 25 mg als die van 100 mg is bij deze normale proefpersonen ingespoten, terwijl het A.P.P. gehalte op verschillende oogenblikken is nagegaan.

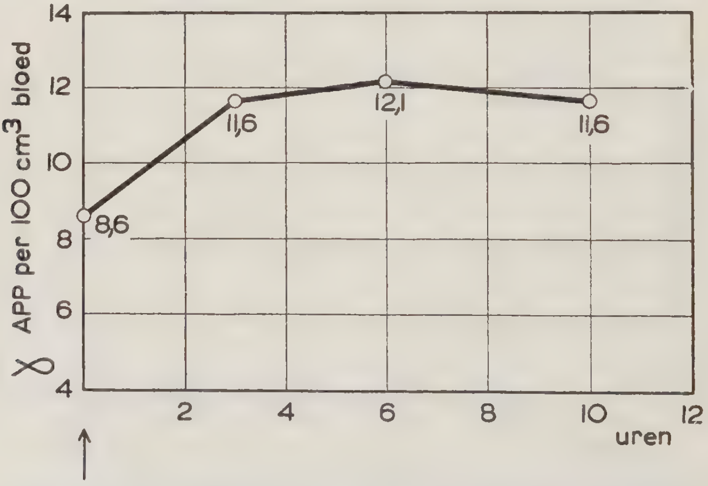

Fig. 11. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een normale proefpersoon.

De proefpersonen, waarop figuur 9 en 10 betrekking hebben, kregen beiden een injectie van 25 mg. Bij den eersten werd reeds na 1 uur een lichte stijging waargenomen van 7,3 op 8,6 γ %, die na 12 uur nog was blijven voortbestaan. Het vlakke verloop maakt echter, dat uit deze curve niet veel conclusies getrokken kunnen worden.

In het tweede geval stijgt het A.P.P. gehalte tengevolge van de injectie van 9,3 tot 10,6 γ % in één uur en tot 12,1 γ % in 2 uur. Na 48 uur was het weer tot ongeveer het oorspronkelijke niveau gedaald.

De curven der figuren 11 en 12, die op dezelfde personen als die van de figuren 9 en 10 betrekking hebben, vertoonen onderling een duidelijke

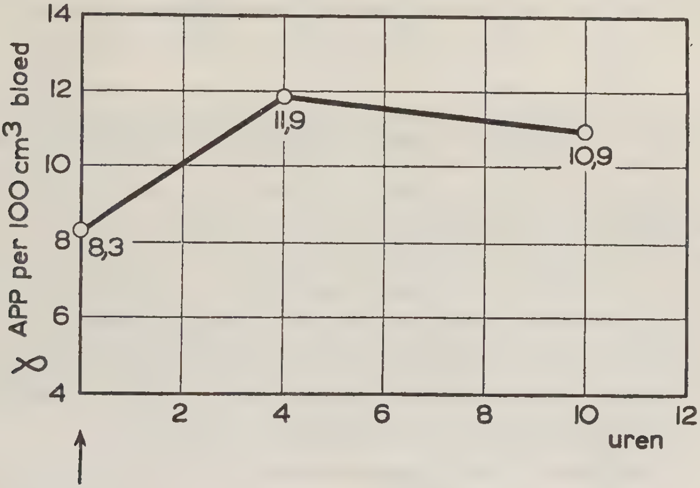

Fig. 12. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een normale proefpersoon.

overeenkomst: bij beiden een duidelijke stijging van ongeveer 4 γ % ongeveer 4—6 uur na de injectie van 100 mg aneurine, terwijl na 10—12 uur al weer een aanduiding van een daling zichtbaar wordt. Op grond van deze ervaringen heb ik in het vervolg ook bij patienten nauwkeurig acht geslagen op den tijd, die verloopen was tusschen de toediening van het aneurine en de venapunctie.

Figuur 13 betreft den diabetespatient, reeds beschreven in hoofdstuk 4 op een tijdstip, dat hij eenigen tijd een meer normalen kost dan zijn vroegere eenzijdige dieet had gebruikt. Daardoor had het A.P.P. gehalte van zijn bloed reeds weer een volkomen normale waarde. Wij mogen hem, wat de thans te beschrijven proef betreft, dan ook wel tot de normale proefpersonen rekenen. Bij injectie van 25 mg aneurine stijgt

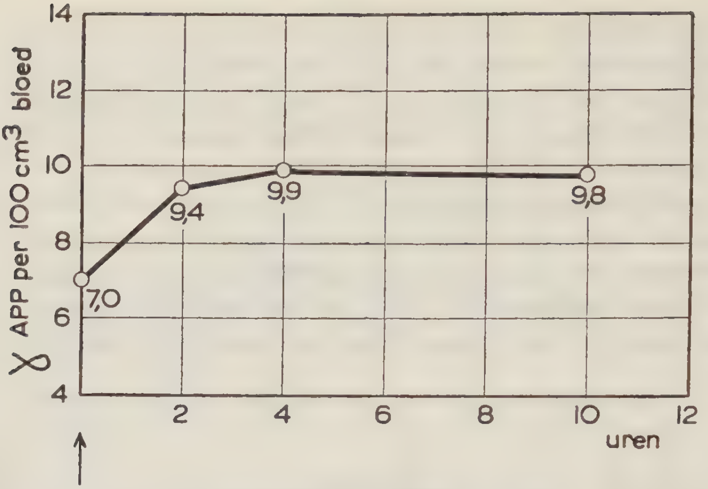

Fig. 13. Injectie van 25 mg aneurine (pijl) bij een lijder aan diabetes, die op het moment van deze proef een normale uitgangswaarde heeft.

het A.P.P. gehalte in 6 uur van 7,0 tot 9,9 γ % en na 10 uur is het nog op dezelfde hoogte gebleven.

Hetzelfde is het geval met den lijder aan decompensatio cordis, die in het vorige hoofdstuk uitvoerig besproken is, hij is ook niet deficient. Ook bij hem zien wij, dat het A.P.P. gehalte van het bloed op een injectie van 100 mg aneurine reageert met een aanvankelijke stijging; na twee etmalen is het weer aangeland in de buurt van het oorspronkelijke niveau. De waarnemingen zijn vastgelegd in figuur 14.

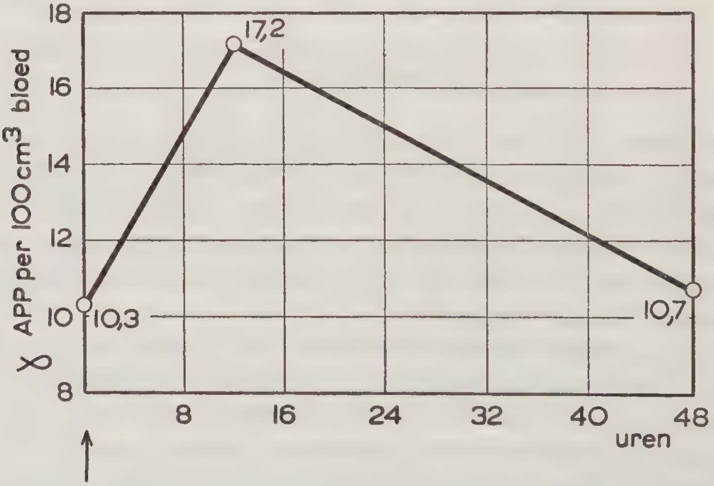

Fig. 14. Injectie van 100 mg aneurine bij een lijder aan decompensatio cordis, die een hooge uitgangswaarde vertoont.

Aanvankelijk had ik het idee, dat er wel eens een verschil tusschen normaal gevoede personen en patienten met een tekort aan aneurine zou kunnen bestaan, in dien zin, dat de laatsten na de injectie van een middelmatige dosis aneurine een sterkere relatieve stijging van het A.P.P. gehalte van het bloed zouden vertoonen dan de eersten en dat hierop een betrouwbaardere methode voor het vaststellen van een deficientie gegrondvest zou kunnen worden dan wij hadden in het bepalen van enkel het A.P.P. gehalte van het bloed.

Dit is echter niet juist gebleken. Er bestaat, voor zoover ik dit heb kunnen nagaan, geen verschil in reactie tusschen een patient met een relatief laag A.P.P. gehalte en een proefpersoon met een normaal A.P.P.

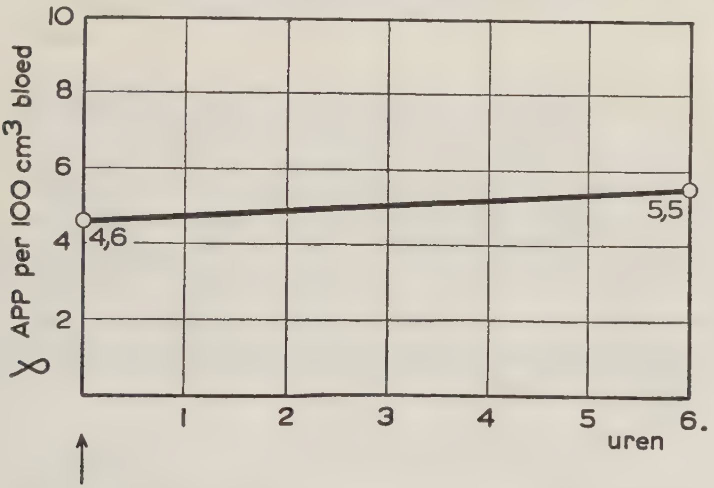

Fig. 15. Injectie van 25 mg aneurine (pijl) bij een lijderes aan pylorusstenose met een verlaagde uitgangswaarde.

gehalte van het bloed. Dit blijkt door vergelijking van de figuren 9 tot 14 met de figuren 15 tot 21.

Figuur 15, afkomstig van een lijderes aan pyloruscarcinoom, gaat van een duidelijk te lage waarde, 4,6 γ %, uit en is 6 uur na de injectie van 25 mg aneurine niet hooger dan 5,5 γ %. Nu is bij haar naderhand ook de reactie op een injectie van 100 mg nagegaan. Zooals figuur 16 toont, was de uitgangswaarde toen 6,8 γ % en de waarde na 6 uur 14,2 γ %, dus had hier wel een zeer duidelijke reactie op.

Figuur 17 vertoont ook een duidelijke reactie na de injectie van 100 mg aneurine. Zij is afkomstig van denzelfden patient, die figuur 8 opgeleverd heeft. Laatstgenoemde curve werd gemaakt, nadat deze 70-jarige man geopereerd was voor zijn pylorusstenose. Maar na 2 maanden

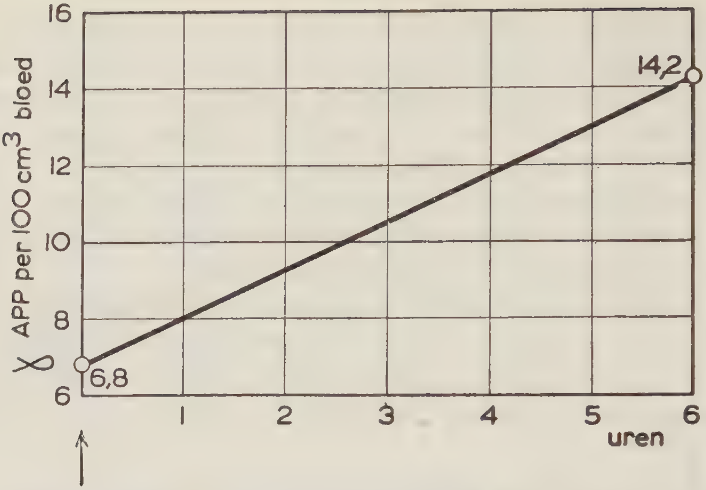

Fig. 16. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een lijderes aan pylorusstenose (dezelfde patiënte van fig. 15).

werd hij ons opnieuw wegens braken toegezonden. Hij bleek toen weer een retentie te hebben en wel doordat de gastro-enterostomie opening door metastasen was dichtgedrukt. Het A.P.P. gehalte, dat bij het ontslag 8,6 γ % had bedragen, was weer gedaald en wel tot 6,8 γ %. Eén injectie van 100 mg aneurine bracht het A.P.P. gehalte na 6 uur op 10,6 γ %. Ik was helaas niet in staat het A.P.P. gehalte van dezen man verder te controleeren.

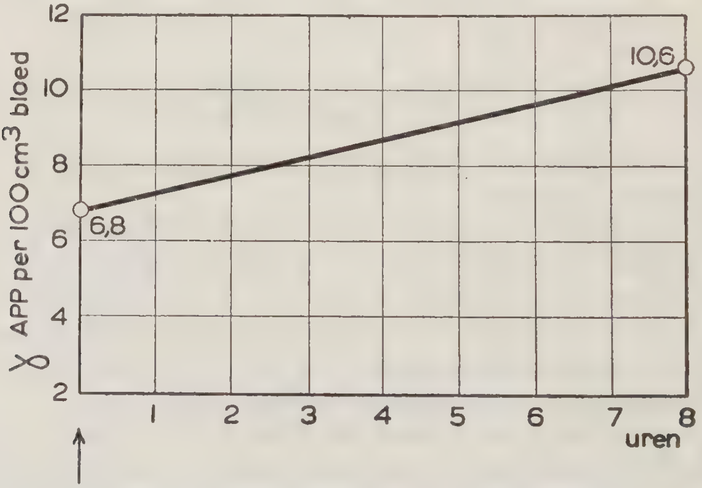

Fig. 17. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een lijder aan pylorusstenose.

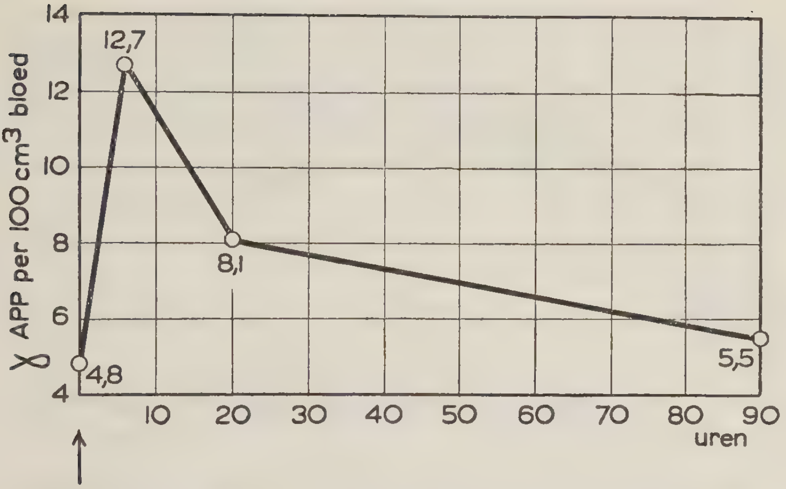

Fig. 18. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een lijder aan pylorusstenose.

Figuur 18 is afkomstig van een man met pylorusstenose na de operatie; deze man werd reeds besproken naar aanleiding van figuur 3. Door de injectie van 100 mg steeg het A.P.P. gehalte van zijn bloed van 4,8 γ % tot 12,7 γ %, gevolgd door een daling tot 8,1 γ % na 20 uur en tot 5,5 γ % na 90 uur.

Figuur 19 betreft evenals figuur 5 den in het vorige hoofdstuk besproken lijder aan recidiveerende ulcera peptica jejuni. Ook hier zien wij een snelle stijging na de injectie van 100 mg, gevolgd door een daling.

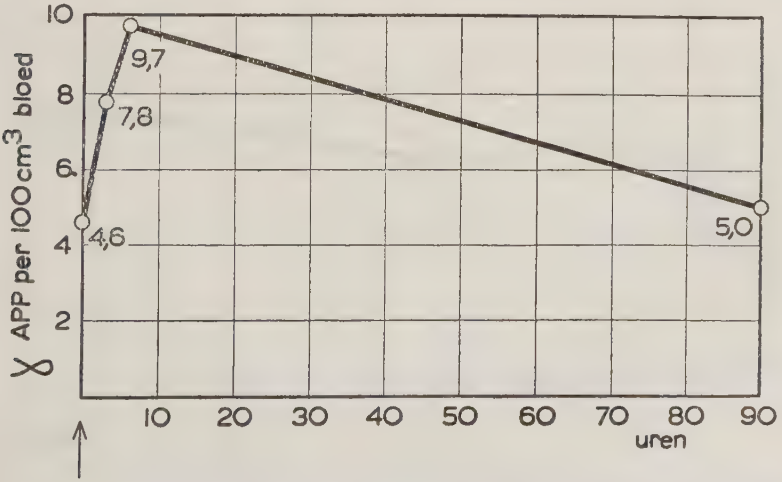

Fig. 19. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een lijder aan ulcus pepticum jejuni.

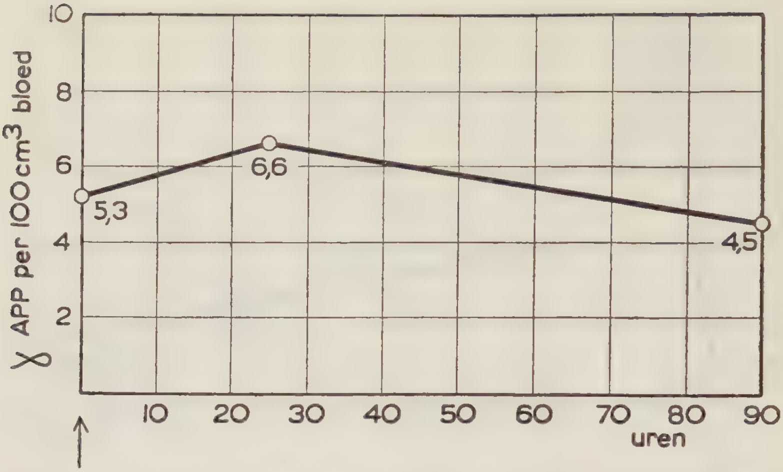

Fig. 20. Injectie van 100 mg aneurine (pijl) bij een lijderes aan levercirrhose.

Bij de patienten, waarop de figuren 20 en 21 slaan, is de venapunctie niet op het geschikte oogenblik verricht, om de aanvankelijke stijging na de injectie van 100 mg te kunnen waarnemen. Zij toonen dan ook slechts aan, dat betrekkelijk spoedig na de injectie het A.P.P. gehalte weer tot het oorspronkelijke niveau terugvalt. De patient van figuur 20 had een levercirrhose, die van figuur 21 een maligne pylorusstenose.

Samenvattende kom ik tot de conclusie, dat groote doses aneurine zoowel bij een normaal als bij een verlaagd A.P.P. gehalte van het bloed

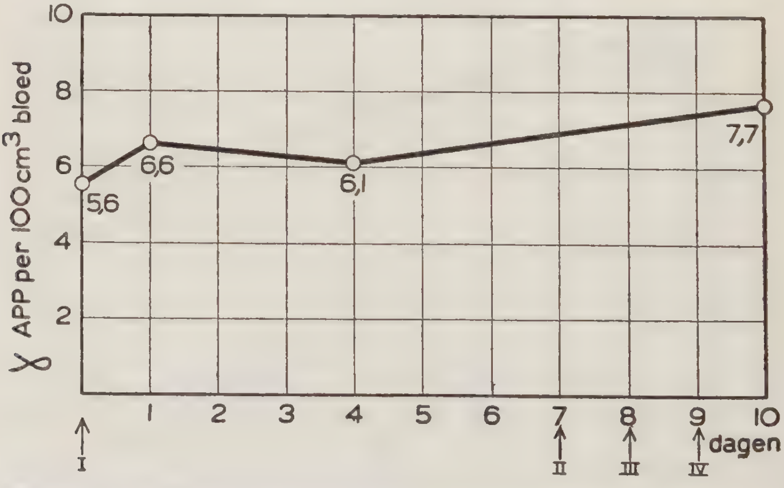

Fig. 21. Verschillende aneurine injecties bij een lijderes aan pylorusstenose. Bij pijl I: 100 mg, bij de pijlen II, III, IV: elk 25 mg.

een aanvankelijke stijging hiervan teweeg brengt, die spoedig weer door een daling gevolgd wordt. Een deficientie is op deze wijze niet aan te toonen. Het is evenwel mogelijk patienten met een laag A.P.P. gehalte van het bloed door herhaalde kleine orale doses op een blijvend hooger niveau te brengen.

HOOFDSTUK VI

INFECTIEZIEKTEN

Hoewel de diphtherie de aanleiding van het heele werk vormde, wordt zij eerst in het slothoofdstuk samen met enkele andere infectieziekten behandeld. De reden is dat de resultaten uit de vorige hoofdstukken noodig zijn om de uitkomsten bij de diphtherie toe te kunnen lichten.

De infectieziekten onderscheiden zich in zooverre van de in de vorige hoofdstukken behandelde (de anaemieën en de maag-darmziekten) dat er niet à priori zooveel reden was om een verlaagd A.P.P. gehalte van het bloed aan te nemen. Bij de anaemieën berust dit vermoeden op het feit, dat het A.P.P. uitsluitend in de bloedlichaampjes voorkomt. Is dus het aantal bloedlichaampjes verlaagd, dan ligt het voor de hand ook een verlaging van het A.P.P. gehalte van het bloed te verwachten. Bij de maag- en darmziekten kunnen wij verwachten, dat de aneurinevoorziening van het lichaam te laag is tengevolge van een langdurig gebrek aan eetlust, of tengevolge van het langdurig volgen van een dieet, arm aan aneurine, of tengevolge van een belemmering van de opneming van het aneurine uit het maag-darmkanaal door het bloed.

Al deze factoren spelen geen of slechts een ondergeschikte rol bij de infectieziekten; in het algemeen treden deze plotseling op, zoodat er althans in het begin geen sprake kan zijn van een langdurig bestaand hebbende anorexie. Anaemieën zijn niet constant aanwezig en ook van een gebrekkige opneming uit het maag-darmkanaal zal gewoonlijk geen sprake zijn. De reden, die mij er toe bracht bij diphtheriepatienten A.P.P. bepalingen in het bloed te verrichten, was dat er een analoge combinatie van verlammingen en hartspierlijden bij wordt aangetroffen als bij de beri-beri. Het lag voor de hand naast de diphtherie andere infectieziekten in het onderzoek te betrekken. Mocht inderdaad bij deze ziekte een verlaagd A.P.P. gehalte van het bloed vastgesteld worden, dan zou dit een bijdrage kunnen leveren tot een verder inzicht in de pathogenese van deze ziekte en ook zou deze uitslag van het onderzoek een waarschuwing zijn, bij een eventueel vast te stellen verlaagd A.P.P. gehalte van het bloed, niet uitsluitend aan een verlaagde aneurineopneming als oorzaak te denken.

Op grond van dezelfde overwegingen, die mij er toe brachten A.P.P. bepalingen in het bloed te verrichten, is men sedert 1935 er reeds toe overgegaan post-diphtherische verlammingen met aneurine te behandelen. Hierover bestaat reeds een tamelijk uitgebreide literatuur. NEUMANN (42), FEIGE (44), TECILAZIC (43) en SCICLOUNOFF en BROCCARD (45) deelen allen gunstige resultaten mede van aneurine bij de behandeling van post-diphtherische verlammingen in het algemeen. Nu verdwijnt een post-diphtherische verlamming op den duur steeds spontaan en dat maakt de beoordeeling van het effect van de therapie dan ook moeilijk.

Andere auteurs, PETERS en CUNNINGHAM (46), HANSEN (47), KROETZ (48) en FREI (49) zagen geen effect van het aneurine bij de verlammingen van diphtheriepatienten. Voor één bepaalden vorm van verlamming wordt echter een uitzondering gemaakt door een aantal auteurs, nl. de diaphragmaverlamming. KNAPP (50), BISCHOFF (51), RESCH (52), STRNAD (53), ROMINGER (54), GLANZMANN (55) zagen allen goede resultaten van aneurine bij een geval van post-diphtherische diaphragmaverlamming. PETERS en CUNNINGHAM (46) verloren echter twee patientjes, ondanks aneurinemedicatie, aan deze gevreesde complicatie.

FREI (49) verloor zeven patienten met diaphragmaverlamming ondanks de aneurinetherapie, maar hield er elf in leven.

De moeilijkheden bij de beoordeeling van deze resultaten dient men niet te onderschatten. In de eerste plaats is de diagnose diaphragmaverlamming, vooral bij kinderen, vaak moeilijk te stellen, temeer als het gaat om beginnende gevallen, in het algemeen dus de gevallen, waarbij de therapeutische lauweren te oogsten zijn. Voor röntgenologisch en uitgebreid, herhaald physisch onderzoek zijn de patientjes te ziek. Bovendien, en dat ligt voor de hand, was de aneurinetoediening niet de eenige therapeutische maatregel, die toegepast werd. Zuurstof-koolzuurinhalatie, cardiotonica en kunstmatige ademhaling ontbraken meestal niet, zoodat het moeilijk aangaat het aneurine alleen voor het behaalde succes aansprakelijk te stellen. Verder moet in het oog gehouden worden, dat de post-diphtherische verlammingen vooral die van de slik- en ademhalingsmusculatuur, een zeer wisselend en ook soms zeer vluchtig karakter kunnen vertoonen, iets wat de beoordeeling van het therapeutische effect uiteraard nog extra bemoeilijkt.

Alles bijéén genomen staat mijns inziens van het therapeutisch effect van het aneurine op de post-diphtherische verlammingen nog niet veel vast.

Een andere methode van beoordeeling is, dat men door het prophylactisch geven van aneurine probeert de complicaties te voor-

komen. Dit is veel minder geprobeerd. FREI (49) zag geen prophylactisch effect van kleine doses.

DIECKHOFF (56) heeft een uitgebreid onderzoek gedaan, waarbij hij in de eerste plaats proeven deed over het prophylactisch effect van aneurine bij caviae, die met diphtherietoxine waren ingespoten. Dit had niet het minste effect, wat betreft het ontstaan van verlammingen. Klinisch deed hij het volgende onderzoek:

37 Kinderen werden prophylactisch met aneurine behandeld, 101 anderen niet. Het aantal palatumverlammingen was in beide gevallen procentsgewijs even hoog en wel ongeveer 30%. De gebruikte prophylactische dosis was 2 mg.

Bovendien verrichtte schrijver nog aneurinebepalingen van het bloed volgens RITSERT. Weliswaar vond hij iets verlaagde waarden, hij vond echter nog lagere bij kinderen, die aan scarlatina en pneumonie leden.

DIECKHOFF (56) komt dan ook tot de slotsom, dat aneurine geen waarde heeft als therapeuticum of prophylacticum tegen de post-diphtherische verlammingen.

Gezien het feit, dat de doseeringen, waarin het aneurine sedertdien gegeven wordt, in het algemeen hooger liggen dan 2 mg en gezien de verbeteringen, die sedertdien in de bloedbepaling van het aneurine, in casu van het A.P.P., zijn tot stand gekomen, heb ik gemeend, dit onderzoek nog eens te moeten herhalen.

Door de vriendelijkheid van Dr. TJ. HALBERTSMA, hoofd van de diphtheriebarak te Haarlem, had ik tijdens de epidemie in 1943 en 1944 de beschikking over een ruim patientenmateriaal.

Er bestonden door de oorlogsomstandigheden echter groote moeilijkheden betreffende de verschaffing van groote hoeveelheden aneurine, zoodat dit slechts in 26 gevallen gegeven kon worden, maar wel in hooge doses, nl. van 9 mg per os per dag. Ik werd hiertoe in staat gesteld door de hulp van Dr. F. RIMATHÉ. Elf van de zoojuist genoemde 26 gevallen waren toxische of maligne diphtherie. In zeven van de elf gevallen met maligne diphtherie traden verlammingen op en wel viermaal een palatumverlamming, twee maal een polyneuritis en één maal een accomodatieverlamming. Myocarditis in ernstige mate (electrocardiografisch onderzoek was maar op beperkte schaal mogelijk) kwam bij deze patienten niet voor. Eén geval van accomodatieverlamming werd waargenomen bij een niet maligne geval.

In dezelfde maand werden nog 33 andere patienten opgenomen, die n i e t prophylactisch met aneurine werden behandeld. Van deze 33 gevallen vallen er 6 af, die na 1 of 2 × 24 uur overleden waren (2 ge-

stikt en 4 in shock door een zeer toxisch proces). Van de overblijvende 27 gevallen waren er 5 maligne. Bij deze maligne gevallen werd vier maal een zenuwverlamming waargenomen en wel drie maal een palatumverlamming en één maal een polyneuritis. In één geval trad een myocarditis op. In de niet maligne gevallen kwamen geen complicaties voor.

Het maakt wel sterk den indruk, dat de frequentie van de complicaties het meest verband houdt met de frequentie van de maligne gevallen in het materiaal, een algemeene ervaring ! Niet dat uitsluitend de maligne gevallen complicaties vertoond hebben, want ook in een ander geval zag ik het wel, maar de regel is toch, dat voornamelijk de toxische gevallen door de complicaties gevolgd worden.

TABEL VIII

Overzicht van de uitkomsten van A.P.P. bepalingen in het bloed van diphtheriepatienten

Nummer	Leeftijd	Geslacht	Aard proces	Serum dosis I.E.	Complicaties accomodatie- palatum verlamming	γ A.P.P. per 100 cm³
74	10 j.	♀	Maligne	20000	palatum verlamming	11.2
81	23 j.	♀	Maligne	28000	—	6.6
84	11 j.	♂	Maligne	24000	Scarlatina †	8.1
91	17 j.	♀	Maligne	24000	—	7.3
140	34 j.	♀	Keel- en neus-diphtherie	28000	palatum verlamming	8.4; **3.4;** 8.2; 8.2
146	9 j.	♂	Maligne	20000	Facialis verlamming	12.8
151	9 j.	♂	Maligne	28000	Myocarditis †	12.8
119	13 j.	♂	Maligne	24000	palatum verlamming	**5.4**
156	12 j.	♀	Maligne	20000	palatum verlamming	8.4
158	8 j.	♀	Maligne	8000	acuut rheuma	10.3
170	15 j.	♂	Maligne	36000	Myocarditis †	10.1
172	5 j.	♂	Keeldiphtherie	8000	palatum verlamming	10.1
176	3 j.	♂	Maligne	16000	Myocarditis †	8.5
177	47 j.	♀	Maligne	40000	—	9.6
180	16 j.	♀	Keeldiphtherie	8000	—	7.2
210	8 j.	♀	Maligne	24000	Myocarditis	6.7
214	14 j.	♂	Maligne	22000	Myocarditis	7.3
215	34 j.	♂	Maligne	32000	palatum verlamming	**5.6;** 11.0; **5.8;** 6.2
225	17 j.	♂	Keeldiphtherie	24000	—	7.3
236	30 j.	♂	Keeldiphtherie	24000	—	7.2; 6.2
250	15 j.	♂	Maligne	28000	Myocarditis †	10.0
253	28 j.	♀	Maligne	36000	—	7.1; 9.7
271	17 j.	♂	Neus en keel-diphtherie	28000	—	9.0
274	27 j.	♀	Maligne	24000	—	8.8
283	11 j.	♀	Maligne	28000	palatum verlamming	8.1
295	6 j.	♂	Maligne	24000	Myocarditis †	11.2
313	4 j.	♀	Maligne	20000	palatum verlamming Myocarditis	12.2
321	11 j.	♂	Maligne	28000	palatum verlamming	10.3
326	7 j.	♂	Maligne	28000	Myocarditis †	13.2
329	27 j.	♀	Maligne	28000	—	10.3
335	26 j.	♀	Maligne	32000	palatum verlamming	10.6

Verder lijkt de conclusie wel toelaatbaar, dat het aneurine in geen enkel opzicht effect heeft op het verloop van de diphtherie.

In Tabel VIII zijn de resultaten van de A.P.P. bepalingen bij 31 diphtheriepatienten (andere dan van de boven reeds vermelde reeksen) vastgelegd. Het resultaat is, dat het gemiddelde van 28 patienten met alleen diphtherie (3 patienten met bovendien nog scarlatina werden niet meegerekend) was 8,7 γ %, dat is dus nog boven het gemiddelde van de normale personen. Wel valt op, dat bij een paar patienten een enkele keer verlaagde waarden gevonden zijn: No. 140 met één keer 3,4 γ % tegen drie keer 8,1 γ % à 8,2 γ %; No. 119 met 5,4 γ % (1 × bepaald); No. 215 met één keer 5,6 γ % en één keer 5,8 γ %, één keer 6,2 γ % en daartegenover één keer 11,2 γ %. Deze menschen vertoonen dus sterk schommelende waarden.

In de inleiding van dit proefschrift werd reeds medegedeeld, dat in het begin van het onderzoek zeer lage A.P.P. gehalten van het bloed gevonden werden, ook werden toen soms nog sterkere schommelingen waargenomen. Aanvankelijk had ik dan ook de overtuiging, dat de maligne diphtherie gekenmerkt was door de verlaging van het A.P.P. gehalte vanhet bloed, al wezen de schommelingen er dan ook op, dat er onbekende factoren in het spel waren. Ik heb deze, in het begin van het onderzoek verkregen, gehalten echter niet in een tabel vermeld en hier weergegeven. Deze waarden waren nl. alle verkregen, toen ik zelf de bepalingen nog niet uitvoerde. Later, toen ik dit wel deed, en bovendien alle bepalingen in duplo verrichtte, kwamen lage waarden, uitgezonderd de zoojuist vermelde enkele gevallen, niet meer voor. Ik heb mij dan ook niet kunnen weerhouden mijn slotconclusie te baseeren op de door mijzelf verkregen uitkomsten, die alle in Tabel VIII zijn opgenomen. Deze conclusie luidt, dat het verband tusschen diphtherie en aneurine stofwisseling niet aannemelijk is.

Diverse infectieziekten

In Tabel IX zijn een aantal infectieziekten bijeen gezet, die allen de hooge koorts en het algemeene, ernstige ziek zijn gemeen hebben, te weten één geval van sepsis, drie gevallen van croupeuze pneumonie en drie gevallen van scarlatina bij diphtheriepatienten.

De getallen zijn allen normaal, gedeeltelijk zelfs aan den hoogen kant van het normale.

Tuberculose

Hoewel de tuberculose in het algemeen niet tot de echte infectieziekten gerekend wordt, heb ik toch de waarnemingen betreffende een aantal van deze patienten in dit hoofdstuk opgenomen. Het is in verband met

TABEL IX
A.P.P. gehalte van het bloed bij diverse infectieyiekten

Diagnose	Hb (Sahli)	Erythrocyten per mm³	γ A.P.P. per 100 cm³ bloed
Croupeuze pneumonie	73	4350000	7.8
Sepsis	64	4350000	6.8
Croupeuze pneumonie	78	4910000	7.9
Croupeuze pneumonie	72	4470000	7.5
Scarlatina bij diphtherie	—	—	12.2
Scarlatina bij diphtherie	—	—	8.1
Scarlatina bij diphtherie	—	—	12.8

mijn onderwerp een interessant voorbeeld van een ziekte, waarbij langdurige koortstoestanden het lichaam wat zijn vitamines betreft zouden kunnen uitputten. Daarenboven zal ook de vaak slechte eetlust den aneurinetoevoer belemmeren. Ten slotte komt bij in slechten toestand verkeerende tuberculosepatienten wel eens polyneuritis voor, die gunstig schijnt te reageeren op de toediening van aneurine.

Zooals uit Tabel X blijkt, was de overgroote meerderheid van de door mij onderzochte patienten zwaar ziek en een deel is dan ook gestorven, terwijl bij anderen een heel langzaam herstelproces intrad. Behalve geval No. 10 liggen alle uitkomsten hooger dan 6 γ %. Het geval No. 10 lijkt mij buiten het gewone kader te vallen, want de invloed, die de heftige diarrhoe als gevolg van de darmtuberculose zal hebben gehad, is natuurlijk niet afzonderlijk na te gaan. Het gemiddelde van de gevallen één tot negen is 8,1 γ %, dat is dus niet veel lager dan het gemiddelde bij normale personen, dat 8,4 γ % bedraagt. Van verlaging is er dus geen sprake.

TABEL X
Uitkomsten van A.P.P. bepalingen in bloed bij een aantal tuberculoselijders

Nummer	Aard van het proces	Koorts	Bezinkingssnelheid mm na 1 uur	Sputum	Hb (Sahli)	Erythrocyten per mm³	γ A.P.P. per 100 cm³
1	Exsudatief, caverneus longproces	+++	80	++	75	4.760.000	8,0
2	Exsudatief, caverneus longproces	++	50	++	80	4.680.000	6,8
3	Productief longproces	Subfebriel	15	+	89	5.620.000	8,6
4	Exsudatief, caverneus longproces	+++	100	+++	60	4.980.000	9,1
5	Pleuritis- en peritonitis tuberculosa	++	80	—	81	5.120.000	8,2
6	Caverneus longproces	++	50	+	68	5.160.000	7,9
7	Peritonitis tuberculosa	++	80	—	56	3.600.000	8,5
8	Caverneus longproces	+	80	+	68	4.170.000	7,4
9	Infiltratief longproces	—	40	—	60	4.280.000	8,4
10	Long- en darmtuberculose	+++	100	+++	65	4.590.000	4,0

SLOTBESCHOUWING, SAMENVATTING

In het algemeen verdienen de bloedbepalingen van vitamines om verschillende redenen de belangstelling. In de eerste plaats dragen deze er toe bij om een inzicht te verkrijgen in de stofwisseling van het betreffende vitamine en de pathogenese van de deficientieziekten. Men moet zich echter bewust blijven, dat naast de vermindering van de opneming van het vitamine ook andere factoren op den bloedvitaminespiegel van invloed kunnen zijn. Naast de deficientieziekten zijn er nl. wellicht nog andere ziekten, waarbij de vitaminehuishouding gestoord is. Met behulp van bloedbepalingen van vitamines zou men deze ziekten op het spoor kunnen komen, de pathogenese zou dan duidelijk worden en ook de behandeling kan daardoor verbeterd worden.

In vele gevallen zal de uitkomst van een vitaminebepaling in het bloed voor de diagnostiek van waarde kunnen zijn. Vooral als het gaat om het herkennen van beginnende gevallen van deficientie, waarbij het klinische beeld niet of slechts nauwelijks is ontwikkeld.

Ook bij behandeling van ziekten met een gestoorde vitaminehuishouding kan men steun van de bloedbepalingen verwachten. Men kan de stijging van het bloedgehalte met het verdwijnen van de klinische verschijnselen vergelijken en de dosis vaststellen, die noodig is om den normalen bloedspiegel te bereiken.

Voordat men zich op klinisch terrein kan gaan bewegen is het noodig, dat men een inzicht heeft in de situatie bij normaal gevoede en overigens gezonde personen. Men zal dit op uitgebreide schaal moeten doen om met zekerheid de grens te kunnen trekken tusschen normale en pathologische gevallen.

De bepaling, die door mij werd toegepast had betrekking op het aneurinepyrophosphaat, den physiologisch belangwekkendsten vorm van het aneurine bij dierlijke organismen. Vooral bij het nagaan van het effect van extra aneurinetoevoer op het bloedgehalte verdient deze methode de voorkeur, voor het overige zijn de resultaten goed te vergelijken met de bepalingen van het z.g. totale aneurinegehalte van het bloed. Eén en ander wordt door de vergelijking van mijn cijfers met die van auteurs, die het totale aneurinegehalte volgens een betrouwbare methode bepaalden, bevestigd.

De volgende conclusies lijken mij geoorloofd bij het overzien van het materiaal.

Ik meen de grens tusschen normale en pathologische waarden te mogen leggen bij 6,0 γ per 100 cm^3 bloed. Bij 83 bepalingen, uitgevoerd in het bloed van 47 normale personen, werd nooit een lagere uitkomst dan 6,0 γ % verkregen. Het gemiddelde bedroeg 8,4 γ %. Bij eenige personen werd het A.P.P. gehalte herhaaldelijk bepaald met tusschenruimten van eenige dagen tot een week. De schommelingen bedroegen soms wel 4 γ %. Na een kortdurend aneurinegebrek (14 dagen) werd geen daling van het A.P.P. gehalte beneden de grenswaarde van 6 γ % waargenomen. Een langdurende storing in den toevoer van het aneurine, zooals bij lijders aan pylorusstenose, veroorzaakte steeds een verlaging. De daling van het A.P.P. gehalte trad op, zonder dat deficientieverschijnselen waarneembaar waren.

Evenals de daling tijd vergt, duurt het ook een aantal dagen voordat het normale niveau weer bereikt wordt, wanneer de aneurinetoevoer normaal is, of zelfs veel hooger is dan normaal (b.v. 3 mg per dag extra). Groote doses (100 mg aneurine) zijn in staat het A.P.P. gehalte tijdelijk tot een hoog niveau op te voeren, zoowel bij verlaagde als bij normale uitgangswaarden. In den loop van één of twee etmalen daalt het dan echter weer tot het oorspronkelijke niveau.

Bij een aantal toestanden, die waarschijnlijk niet met een onvoldoenden toevoer van aneurine te maken hadden, werd in enkele gevallen een verlaagd A.P.P. gehalte gevonden:

1. Ziekte van Addison, één geval wel en twee gevallen niet;
2. Diphtherie, voornamelijk maligne gevallen, drie gevallen wel en dertig gevallen niet;
3. Levercirrhose, in twee gevallen bestond een duidelijk verlaagde waarde, een derde geval was echter weer normaal;
4. Ernstige anaemie, hier werd soms een lichte verlaging waargenomen, die werd toegeschreven aan het geringe aantal erythrocyten.

Een specifieke invloed van één van deze ziekten op de aneurinestofwisseling kon niet met zekerheid worden vastgesteld.

SUMMARY

The aneurinpyrophosphate (A.P.P.) content of blood was investigated in clinical subjects. Determinations were made by means of a manometric method, published by Westenbrink, Miss Steyn Parvé, van den Broek and van der Linden (1). This method has the advantage of a high degree of accuracy (1 γ %). Moreover A.P.P. is the physiologically most important form in which aneurin occurs in the animal and human body and the A.P.P. values are not so easily influenced by daily fluctuations of the aneurin intake as the total aneurin content.

Besides patients a group of 47 apparently healthy people were examined as controls. In 41 persons the A.P.P. content was only once determined (Table II). In 6 others, several determinations were made at varying times, resulting in a total of 42 determinations (Table III). The average value of the first group was 8,5 γ %, of the second 8,4 γ %. The highest value was 12,4 γ %, the lowest 6,0 γ %. In the second group the A.P.P. content displayed considerable fluctuations, up to 4 γ %. The nature of this phenomenon is not clear.

The values in discussion appeared to be conterminous with those of other authors (Table I), obtained with other methods. An exception was formed by the values found by Westenbrink et al. which were about 3 γ % higher. This difference will probably, have been caused by differences in aneurin supply at the times of the relative determinations.

The value of 6,0 γ % was assumed as the lowest normal value. Values below this limit were considered to be pathological.

As A.P.P. is situated in the red blood cells, the anaemias were studied as a possible cause of low A.P.P. values (Table IV). A definite conclusion could not be drawn.

The influence of an insufficient aneurin intake was observed in patients suffering from gastro-intestinal diseases. Pyloric stenosis proved to be a condition in which, after a rather long time, low A.P.P. values are constant found (Table V). Other conditions showing values below 6,0 γ % were: inanition caused by oesophaguscarcinoma, colitis, diabetes mellitus treated with a diet poor in aneurin.

On the other hand the effect was investigated of abundant doses of

aneurin on the A.P.P. level of the blood. In cases of deficiency doses of 3 mg daily above the normal dietary intake were necessary for a period of 14 days to obtain normal values (fig. 1—9). In some cases an even higher dose was necessary. Immense doses (100 mg) given at once by injection, caused a considerable raise of the A.P.P. level of the blood, usually observed 6 hours after administration. This occurred in normal as well as in deficiency cases. In both groups the A.P.P.values sank to the orginal level within the next 24—48 hours (fig. 10—21).

Much attention was paid to infectious diseases, especially to diphtheria The suggestion was made that the typical diphtherial paralysis and myocarditis had something to do with aneurin metabolism. In fact in some cases of diphtheria low A.P.P. values were found, but the average value was not below the normal (Table VIII). No effect could be obtained against the polyneuritis and myocarditis with large daily doses (9 mg) of aneurin, not even when given prophylactically. In some cases of diphtheria a highly fluctuating A.P.P. level was observed, but a constant relation could not be detected.

In tuberculosis and other infectious diseases normal values were found.

In one case of ADDISON's disease of the adrenals low A.P.P. values were observed. In two others the values were within normal range.

In two out of three cases of liver cirrhosis values were low.

LITERATUURLIJST

1. H. G. K. Westenbrink, Mej. E. P. Steyn Parvé, W. A. van den Broek, A. C. van der Linden, Z. Vitaminf. 13, 218 (1943).
2. H. G. K. Westenbrink, Ned. T. v. geneesk. 87, 597 (1943).
3. H. G. K. Westenbrink, Arch. Néerl. de Physiol. 19, 94 (1934).
4. H. G. K. Westenbrink, Arch. Néerl. de Physiol. 17, 239 (1932).
5. R. A. Peters, Gravilescu, Biochem. J. 25, 1397 (1931).
6. K. Lohmann, Ph. Schuster, Biochem. Z. 294, 188 (1937).
7. S. Ochoa, R. A. Peters, Biochem. J. 32, 1501 (1938).
8. H. G. K. Westenbrink, J. Goudsmit, Enzymol. 5, 307 (1938).
9. H. G. K. Westenbrink, J. Goudsmit, Mej. E. S. Steyn Parvé, Enzymol. 11, 26 (1942).
10. S. de Jong, Acta Brev. Néerl. 11, 176 (1941).
11. Meiklejohn, Biochem. J. 31, 1441 (1937).
12. H. M. Sinclair, Biochem. J. 33, 2027 (1939).
13. M. Odin, J. Lehmann, Acta Med. Scand. Supl. 123, 390 (1941).
14. E. N. Rowland, J. F. Wilkinson, Brit. Med. J. 878 (1938).
15. Mw. S. J. E. Westenburg-Pannekoek, A. C. van Veen, Geneesk. T. v. Ned. Indië. 80, 1773 (1940); (Ref. J.A.M.A. 115, 1494 (1940)).
16. F. Widenbauer, O. Huhn, V. Disselhof, Zbl. Inn. Med. 60, 113 (1939).
17. St. Molnar, M. Horani, Klin. Wschr. 19, 204 (1940).
18. K. Ritsert, Klin. Wschr. 18, 852 (1939).
19. J. Lehmann, Nielsen, Act. Med. Scand. 99, 577 (1939).
20. R. Goodhart, H. M. Sinclair, Biochem. J. 33, 1099 (1939).
21. W. Schüffner, Münch. Med. Wschr., p. 642 (1913).
22. M. B. Strausz, J.A.M.A. 103, 1 (1934).
23. G. C. Shattuck, Am. J. Trop. Med. 8, 539 (1928).
24. M. B. Strausz, G. R. Minot, S. Cobb, New Eng. Med. J. 208, 1244 (1933).
25. R. Goodhart, N. Jolliffe, Am. Heart J. 15, 569 (1938).
26. Duvernay, Lyon Med. 109, 53 (1907).
27. Courtéménos, Conos, L'encéphale 7, 423 (1909).
28. M. Klippel, M. P. Weil, Presse Méd. 753 (1909).
29. E. Libert, Arch. Mal. l'App Digest. 20, 439 (1930).
30. R. Verhoogen, Le Scalpel 480 (1940).
31. W. Essen, Münch. Med. Wschr. p. 687 (1940).
32. S. V. Haas, Arch. Pediatr. 46, 467 (1929).
33. C. S. Keefer, C. S. Yang, Arch. Int. Med. 48, 537 (1931).
34. C. M. Jones, Med. Clin. N. Am. 16, 919 (1933).
35. M. G. Wohl, J.A.M.A. 87, 901 (1920).
36. R. G. Minot, Ann. Int. Med. 3, 216 (1929).

37. D. H. Fein, E. P. Ralli, N. Jolliffe, J.A.M.A. 115, 1973 (1940).
38. R. D. Williams, H. L. Mason, R. M. Wilder, B. F. Smith, Arch. Int. Med. 66, 785 (1940).
39. R. D. Williams, H. L. Mason, R. M. Wilder, B. F. Smith, Arch. Int. Med. 71, 38 (1943).
40. A. Schretzenmayr, Erg. Inn. Med. Kinderh. 60, 314 (1941).
41. D. Melwick, Phosphorilation and stability of thiamine in digestive secretions.
42. Neumann, Münch. Med. Wschr. p, 1959 (1935).
43. Tecilazic, Minerva Med. p. 45 (1938).
44. Feige, Fortschr. Ther. p. 333 (1939).
45. Sciclonoff, Broccard, J. Suisse Méd. p. 985 (1936).
46. Peters, Cunningham, Lancet, p. 563 (1937).
47. Hansen, Klin. Wschr., p. 877 (1939).
48. Kroetz, Verh. D. Ges. Inn. Med. p. 367 (1938).
49. L. Frei, Z. Kinderheilk. 61, 730 (1940).
50. Knapp, Kinderärztl. Praxis p. 198 (1937).
51. Bischoff, Kinderärztl. Praxis p. 374 (1937).
52. Resch, Ther. Erg. Bayer, p. 108 (1938.)
53. Strnad, Med. Klin. (Prager) p. 1637 (1937).
54. Rominger, Kinderärztl. Praxis p. 482 (1938).
55. Glanzmann, Kinderärztl. Praxis p. 460 (1939).
56. J. Dieckoff, Mschr. Kinderheilk. 82, 53 (1940).

STELLINGEN

I

Het verschillend gedrag van de Na- en K ionen in het bloedserum bij de ziekte van ADDISON, kan althans gedeeltelijk verklaard worden door de dikwijls bij deze ziekte aanwezige slechte nierfunctie.

II

Uit een verlaging van het aneurinepyrophosphaatgehalte van het bloed, kan men niet zonder meer tot een aneurine deficiëntie concludeeren.

III

De methode van JONES verdient de voorkeur bij de toepassing van de lumbale anaesthesie.

IV

Bij transplantaties volgens REVERDIN en THIERSCH kan men met veel voordeel marfanil-prontalbine als strooipoeder gebruiken.

V

Klinisch herkenbare, actieve, gesloten longtuberculose is zeldzaam.

VI

Bij de bestrijding van de diphtherie is van immunisatie op groote schaal meer heil te verwachten dan van de isolatie van besmettelijke personen. Voor het onderhouden van de immuniteit heeft de methode van BOUSFIELD zekere voordeelen.

VII

De door BOK aangegeven indicatie tot het opereeren van lijders aan maagbloedingen is zeer bruikbaar. De uiteindelijke beslissing neme men niet voordat de bevindingen bij de laparotomie gewaardeerd zijn.

VIII

Het chorionepithelioom kan het best als een tumor van mannelijke origine worden opgevat.

IX

Het is gewenscht dat bij de geneeskundige hulp aan de indonesische bevolking, dezelfde positie aan het particulier initiatief (ZENDING, SIMAVI, MOHAMADIJA) wordt toegekend als voor den oorlog.